

Acetato de ciproterona em pacientes
com adenocarcinoma de próstata
resistente à castração

Fevereiro/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Brasília – DF
2019



Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

Hospital Moinhos de Vento/POA/RS

Supervisão

Vânia Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS



Sumário

1	CONTEXTO	6
2	RESUMO EXECUTIVO	8
3	ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA	10
3.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	10
3.2	Diagnóstico, rastreo e tratamento	10
3.3	Adenocarcinoma de próstata avançado e resistente à castração	11
3.4	Recomendações atuais do Ministério da Saúde.....	12
4	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA	12
5	ANALISE DAS EVIDÊNCIAS.....	13
5.1	Busca de evidências.....	13
5.2	Seleção dos artigos	16
5.3	Evidências clínicas.....	18
5.4	Avaliação da qualidade da evidência.....	20
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	22
7	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	22
8	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E DE SOCIEDADES DE ESPECIALISTAS	23
9	AVALIAÇÃO GERAL (GRADE).....	24
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	28
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	30
13	REFERÊNCIAS	31
	ANEXO 1 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVOS DA EXCLUSÃO	44



Índice de figuras

Figura 1 fluxograma de seleção e exclusão dos estudos de eficácia, efetividade e segurança.....	17
---	----

Índice de tabelas

Tabela 1 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	14
Tabela 2 Termos utilizados nas estratégias de busca.....	15
Tabela 3 estratégias de busca	16
Tabela 4 análise do risco de viés do estudo de Di Silverio et al. (1990) através da ferramenta colaborativa da Cochrane.....	18
Tabela 5 análise do risco de viés do estudo de Debruyne et al. (1998) através da ferramenta colaborativa da Cochrane.....	20
Tabela 6 análise do risco de viés do estudo de Debruyne et al. (1998) através da ferramenta colaborativa da Cochrane.....	20
Tabela 7 Resumo das principais características e limitações dos estudos	21
Tabela 8 Avaliação geral da evidência de acordo com metodologia GRADE	24

Índice de Quadros

Quadro 1 Custo anual estimado para o SUS apenas com custos do medicamento, considerando que toda a população irá receber a alternativa proposta (população – 13.000 pacientes/ano)	23
Quadro 2 Medicamento potencial para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração.....	28



1 CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Acetato de ciproterona.

Indicação: Pacientes com adenocarcinoma de próstata avançado resistente à castração, seja ela hormonal ou cirúrgica.

Demandante: Tribunal Regional Federal da 1ª Região-Seção Judiciária do Estado de Minas Gerais - 22ª Vara Federal em Belo Horizonte MG.

Contexto No Brasil, o câncer de próstata apresenta a maior incidência entre as neoplasias em homens, excluindo-se os tumores de pele não-melanoma, com estimativa de 68.220 novos casos entre 2018 e 2019. Existe uma tendência de aumento na incidência, decorrente do envelhecimento da população e do diagnóstico precoce. O câncer de próstata avançado é definido como aquele tipo em que no momento do diagnóstico já há presença de metástase ou quando há recidiva após tratamento primário curativo. A base do tratamento nesses casos é a castração, seja ela cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou hormonal (agonistas ou antagonistas de GnRH/LHRH). Quando associada a um antiandrogênio é dita castração máxima. O câncer de próstata resistente à castração é definido como a progressão bioquímica (aumento de PSA) ou radiológica em pacientes com níveis de testosterona abaixo de 50ng/ml, alcançados seja com castração hormonal ou cirúrgica. Desenvolve-se em cerca de 10-20% dos pacientes submetidos à castração. O tratamento desses pacientes é complexo devido à diversidade de tratamentos, com diferentes taxas de resposta e perfil de efeitos adversos. Complica a escolha terapêutica o fato de que nem sempre existem evidências de qualidade que comparem as diferentes alternativas. Apesar da escassez de evidência de qualidade, nessa situação recomenda-se manter o nível de testosterona abaixo de 50ng/ml (seja com orquiectomia ou hormonioterapia) para evitar uma progressão mais acelerada. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde recomendam a quimioterapia com docetaxel e prednisona para pacientes com doença metastática avançada refratária à castração em pacientes sintomáticos e não recomenda o uso da ciproterona. Ainda, há sugestão na literatura de que a ciproterona esteja associada a uma menor sobrevida. A solicitação deste relatório de avaliação de tecnologia em saúde visa responder a uma demanda judicial para a incorporação da ciproterona no SUS para esse subgrupo de pacientes.

Pergunta: em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, seja cirúrgica ou hormonal, o tratamento com acetato de ciproterona é eficaz e seguro no aumento da sobrevida e qualidade de vida quando comparado às alternativas disponíveis

Evidências científicas: foi conduzida uma busca na literatura para identificar revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e ensaios clínicos que tenham avaliado efetividade e segurança da ciproterona nesse subgrupo de pacientes. Os desfechos pesquisados foram sobrevida e qualidade de vida e a busca não foi restringida por comparador nem por tempo. Encontramos dois estudos publicados mostrando inferioridade da ciproterona no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração. Apesar disso, nenhum deles utilizou como comparador estratégias terapêuticas atualmente recomendadas por diretrizes internacionais e pelas diretrizes do Ministério da Saúde (este recomenda o uso do quimioterápico docetaxel). Somado a isso, os estudos encontrados são de muito baixa qualidade. Portanto, consideramos que não há evidência que permita concluir sobre a efetividade da ciproterona nesse subgrupo de pacientes.



Avaliação econômica: Pela falta de evidência de efetividade da tecnologia, não foi realizada análise econômica.

Impacto orçamentário não foi realizada uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO), mas uma estimativa de custo, considerando apenas o valor mínimo do medicamento, que demonstrou que a ciproterona alcança um custo anual total que pode variar de R\$ 29.577.600,00 a R\$ 88.732.800,00, dependendo da dose de 100 a 300 mg diários. O cálculo foi realizado considerando um tratamento de 30 dias para uma população de aproximadamente 13.000 pacientes/ano.

Experiência Internacional: O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* do Reino Unido, a *American Society of Clinical Oncology*, a *European Association of Urology*, *European Society for Radiotherapy & Oncology* e a *International Society for Geriatric Oncology* são unânimes em não recomendar ciproterona e ainda alertam sobre essa medicação poder estar associada a uma menor sobrevida. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* não tem nenhum relatório sobre a ciproterona para essa condição específica.

Discussão: Após busca sistemática da literatura, encontramos evidência de muito baixa qualidade mostrando inferioridade da ciproterona em monoterapia no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração. Ainda, nenhum desses estudos utilizou como comparador as estratégias terapêuticas atuais recomendadas pelo Ministério da Saúde (este recomenda o uso do quimioterápico docetaxel) e por diretrizes internacionais. Portanto, consideramos que não há evidência que permita concluir sobre a efetividade da ciproterona nessa população de pacientes.

Decisão preliminar da CONITEC: a CONITEC, em sua 74ª reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração. Considerou-se que não há evidência científica para embasar a utilização do medicamento na indicação proposta que o seu uso, nas condições demandadas, pode ocasionar riscos aos pacientes.



3 ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais frequente em homens em todo o mundo, com estimativa de 7,8 mortes a cada 100mil habitantes no ano de 2012, representando 6,6% do total de óbitos masculinos¹. No Brasil, apresenta a maior incidência entre as neoplasias em homens, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, com estimativa de 68.220 novos casos entre 2018 e 2019. As regiões Sul e Sudeste são as mais acometidas e, em 2015, ocorreram 14.484 óbitos². Existe uma tendência de aumento na incidência, decorrente do envelhecimento da população e do diagnóstico precoce; entretanto, a mortalidade vem diminuindo, em decorrência da melhoria dos tratamentos. Ao diagnóstico, cerca de 80% dos pacientes apresentam doença localizada, 12% acometimento regional e 4% metástases³. Dentre os pacientes submetidos à castração, seja química ou cirúrgica, entre 10-20% desenvolvem câncer de próstata resistente à castração⁴.

A apresentação clínica é variável. Na maioria dos casos, costuma ser assintomático, detectado apenas através de estratégias de rastreio, quando costuma ser um tumor microscópico e bem diferenciado, que pode nunca ocasionar repercussão clínica. Porém, pode se apresentar com sintomas urinários inespecíficos, como hematúria e hematospermia. Em alguns casos, ao diagnóstico já se apresentam como tumores agressivos que provocam metástase e alta morbimortalidade. A taxa de crescimento tumoral é muito variável e mesmo pacientes com metástases podem ter grande sobrevida.

3.2 Diagnóstico, rastreio e tratamento

O rastreio populacional com dosagem de PSA é tema controverso. Apesar de poder diminuir a mortalidade associada ao câncer, a redução absoluta de risco é pequena. Além disso, o rastreamento pode resultar em falsos-positivos e esses pacientes serem submetidos à biópsia de próstata, procedimento com potencial de morbidade. Considerando a evolução variável, o sobrediagnóstico pode ocasionar complicações do sobretratamento em pacientes que ao longo da vida nunca se tornariam sintomáticos. O rastreio deve ser uma decisão compartilhada com o paciente e deve levar em conta os fatores de risco, como idade, etnia e história familiar^{5,6}. O Ministério da Saúde não indica o rastreio populacional, devido à falta de evidências que confirmem a efetividade com risco de efeito adverso aceitável⁷.

A maioria dos casos é assintomática e o diagnóstico usualmente ocorre através do rastreamento de pacientes com alto risco ou em pacientes com sintomas urinários. A suspeita clínica dá-se pela elevação do antígeno prostático específico (PSA) ou pela detecção de anormalidades ao exame digital da próstata através de toque retal. Não existe consenso quanto ao que seja o valor de PSA que recomende a biópsia, devendo ser levado em consideração a idade do paciente e os níveis prévios de PSA, se disponíveis. A



biópsia guiada por ultrassonografia é o método de escolha para o diagnóstico do câncer de próstata e não é um procedimento isento de riscos, além do que pode levar ao sobretratamento. Sua realização deve levar em consideração a expectativa de vida do paciente e o nível de PSA. Exames de imagem usualmente apresentam papel limitado tanto para o diagnóstico quanto para o estadiamento⁸.

O estadiamento do adenocarcinoma de próstata é realizado de acordo com o manual do *American Joint Committee on Cancer*. Inclui a classificação TNM (T representa o nível de acometimento local, N o acometimento de linfonodos e M a presença de metástases), o nível de PSA e o grau histológico do tumor (dado pelo escore de Gleason); esses três componentes são utilizados para classificar um paciente como risco baixo, intermediário ou elevado e também para indicar o estágio da doença, que varia entre I a IV. No estágio IV há presença de metástase e esses pacientes podem ser classificados em dois subgrupos: doença confinada à pelve (D1) e com acometimento de órgãos distantes (D2).

O manejo do câncer de próstata localizado pode ser apenas observação, vigilância ativa ou terapias invasivas para tumores com comportamento mais agressivo, como prostatectomia ou radioterapia. A prostatectomia é o tratamento padrão-ouro para a doença localizada e reduz progressão para doença metastática e mortalidade^{9,10}. Entretanto, seu uso deve ser criterioso, tendo em vista suas complicações e a evolução clínica variável da doença. Para o adenocarcinoma de próstata de risco intermediário ou alto, localmente avançado ou com recidiva bioquímica, a abordagem terapêutica é variada e deve ser individualizado, podendo incluir prostatectomia radical com linfadenectomia, radioterapia externa e hormonioterapia de curta ou longa duração.

3.3 Adenocarcinoma de próstata avançado e resistente à castração

O câncer de próstata avançado é definido como aquele tipo em que no momento do diagnóstico já há presença de metástase ou quando há recidiva após tratamento primário curativo. A base do tratamento nesses casos é a castração, seja ela cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou hormonal (agonistas ou antagonistas de GnRH/LHRH). Quando associada a um antiandrogênio é dita castração máxima⁹. Uma vez em que as células neoplásicas dependem de testosterona para se multiplicarem, o uso da castração tem como objetivo aumentar sobrevida, diminuir morbidade e melhorar qualidade de vida. Apesar disso, está associada a um grande número de efeitos adversos que podem piorar a qualidade de vida, como diminuição da libido, disfunção erétil, fogaços, osteopenia, aumento do risco de doenças cardiovasculares, fadiga e ginecomastia. Para minimizar esses efeitos, o uso do bloqueio hormonal intermitente tem sido proposto para pacientes específicos.

O câncer de próstata resistente à castração é definido como a progressão bioquímica (aumento de PSA) ou radiológica em pacientes com níveis de testosterona abaixo de 50ng/ml, alcançados tanto com



castração hormonal ou cirúrgica. O tratamento desses pacientes é complexo devido à diversidade de tratamentos, com diferentes taxas de resposta e perfil de efeitos adversos. Complica a escolha terapêutica o fato de que nem sempre existem evidências de qualidade que comparem as diferentes alternativas. Apesar da escassez de evidência de qualidade, nessa situação recomenda-se manter o nível de testosterona abaixo de 50ng/ml (seja com orquiectomia ou hormonioterapia) para evitar uma progressão mais acelerada¹¹. Além disso, deve ser associada uma segunda modalidade terapêutica, que pode ser com quimioterápicos (taxanos), fármacos que interferem com a estimulação androgênica (abiraterona ou enzalutamida), imunoterapia (sipuleucel-T) ou rádio-223¹².

3.4 Recomendações atuais do Ministério da Saúde

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde recomendam a quimioterapia com docetaxel e prednisona para pacientes com doença metastática avançada refratária à castração em pacientes sintomáticos¹³. Não apresenta outras recomendações e não menciona o uso de ciproterona nesta situação. Deixa em aberto a recomendação sobre o uso de abiraterona e enzalutamida, condicionando seu uso após análise específica da CONITEC. Encontra-se em análise na CONITEC um pedido de incorporação da abiraterona para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração e uso prévio de quimioterapia.

4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

Tipo: medicamento.

Princípio ativo: acetato de ciproterona.

Nome comercial: Androcur[®], Prostman[®].

Detentores do registro: Bayer S.A., União Química Farmacêutica Nacional S.A., Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Preço máximo para venda ao governo (PMGV) (0% ICMS): varia entre R\$63,24 a R\$101,84 (caixa com 20 comprimidos de 50mg)¹⁸.

Indicação aprovada na ANVISA: no homem, redução do impulso em desvios sexuais, tratamento antiandrogênico em carcinoma de próstata inoperável; na mulher, manifestações graves de androgenização, por exemplo, hirsutismo grave patológico, queda pronunciada de cabelo androgênio-dependente resultando em calvície (alopecia androgênica grave), frequentemente ocorrendo concomitante a formas graves de acne e/ou seborreia.

Posologia e forma de administração: administração de 100mg a 300mg ao dia, via oral.



Contraindicações: hipersensibilidade à ciproterona ou aos componentes da formulação, doença hepática, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, neoplasia prévia ou atual no fígado (exceto metástase de câncer de próstata), presença ou história de meningioma, doença debilitante, depressão grave e tromboembolismo.

Principais efeitos adversos: diminuição da libido, disfunção erétil, inibição reversível da espermatogênese, hepatotoxicidade e eventos tromboembólicos.

Farmacocinética: boa absorção via oral, com biodisponibilidade de 88%; pico sérico máximo em 3h e meia-vida aproximada de 40 horas; grande ligação à albumina plasmática, com cerca de 3,5 a 4% do fármaco em sua forma livre; metabolizado no fígado, principalmente pela enzima CYP3A4; eliminação em sua maior parte através de metabólitos na bile e uma menor parte na urina.

Farmacodinâmica: a ciproterona é um esteroide antiandrogênico, antagonizador e com atividade semelhante aos progestágenos. Atua inibindo competitivamente o efeito dos androgênios em tecidos androgênio-dependentes e em nível central, com o efeito antagonizador, o que reduz a síntese testicular de testosterona.

Indicação proposta para incorporação no SUS: adenocarcinoma de próstata resistente à castração.

5 ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre a eficácia, a efetividade, a custo-efetividade e o impacto financeiro da monoterapia com acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistentes à castração. Importante salientar que o uso da ciproterona em monoterapia para a população específica previamente mencionada é incomum. Usualmente, ela pode estar incluída como um adjuvante em protocolo de castração química, quando se deseja o bloqueio hormonal máximo.

5.1 Busca de evidências

Foram avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.



TABELA 1 PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração (hormonal ou cirúrgica)
Intervenção (tecnologia)	Acetato de ciproterona
Comparação	Qualquer comparador (quimioterápicos, agonistas ou antagonistas de GnRH/LHRH, antiandrogênios, abiraterona, enzalutamida, etc)
Desfechos	Sobrevida e qualidade de vida
Doença-alvo	Adenocarcinoma de próstata
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e ensaios clínicos randomizados individuais

Pergunta

Em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, cirúrgica ou hormonal, o tratamento com acetato de ciproterona é eficaz e seguro no aumento da sobrevida e qualidade de vida quando comparado às alternativas disponíveis? O uso da ciproterona em monoterapia nessa população específica é incomum. Usualmente ela pode estar incluída como um adjuvante em protocolo de castração química, quando se deseja o bloqueio hormonal máximo. Entretanto, a pergunta ficou assim estruturada tendo em vista que este relatório visa responder a uma demanda da Justiça sobre um caso específico. Nessa demanda, o médico assistente pretendia fazer uso da ciproterona pois o paciente não teria condições financeiras de arcar com o tratamento que, no julgamento dele, seria indicado.

Fonte dos dados

As bases de dados consultadas foram a *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, EMBASE, LILACS e CRD - *Centre for Reviews and Dissemination*. As buscas eletrônicas foram realizadas até o dia 20 de dezembro de 2018. Não foram utilizados limites de tempo ou de idioma. Adicionalmente, foram consultadas as páginas de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e de sociedades médicas com interesse no tema.

Critérios de inclusão dos artigos

- Revisões sistemáticas com ou sem metanálise de ensaios clínicos randomizado;
- Ensaios clínicos randomizados individuais;

Critérios de exclusão

- Duplicatas, definidas como estudos individuais já incluídos em revisões sistemáticas elegíveis para esta revisão;



- Mais de uma publicação sobre o mesmo estudo reportando os mesmos dados (ou conjunto de dados já contidos em publicações incluídas);

- Estudos que não atendessem à pergunta PICO.

Critério de qualidade dos estudos

Os critérios de qualidade e indicadores metodológicos utilizados para avaliar os artigos foram os determinados pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde¹⁹.

Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de busca, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente (Tabela 2). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 3.

TABELA 2 TERMOS UTILIZADOS NAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA

	População	Intervenção	Comparador	Filtro para tipo de estudos
PubMed	("Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields])	("cyproterone"[MeSH Terms] OR "cyproterone"[All Fields])	Não utilizado	(Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])
EMBASE	'castration resistant prostate cancer'	'cyproterone'	Não utilizado	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
LILACS	tw:((cancer de prostata) AND (refratario OR resistente))	tw:(ciproterona)	Não utilizado	Não utilizado
Cochrane Library	"prostate cancer" [Title Abstract Keyword] AND ("resistant" OR "refractory") [All Text]	"Cyproterone" [All Text]	Não utilizado	Não utilizado
CRD	Prostate cancer [Any]	Cyproterone [Any]	Não utilizado	Não utilizado



	field]	field]		
--	--------	--------	--	--

TABELA 3 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

<p>PUBMED</p> <p>Busca por revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados</p> <p>("Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND ("cyproterone"[MeSH Terms] OR "cyproterone"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])</p> <p>Resultados: 104 títulos</p>
<p>EMBASE</p> <p>'castration resistant prostate cancer' AND 'cyproterone' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</p> <p>Resultados: 5 títulos</p>
<p>LILACS</p> <p>tw:((cancer de prostata) AND (refratrio OR resistente)) AND tw:(ciproterona)</p> <p>Resultados: 0 títulos</p>
<p>Cochrane Library</p> <p>"prostate cancer [Title Abstract Keyword] AND ("resistant" OR "refractory") [All Text] AND "Cyproterone" [All Text]</p> <p>Resultados: 3 títulos</p>
<p>CRD</p> <p>Prostate cancer [Any field] AND Cyproterone [Any field]</p> <p>Resultados: 6 títulos</p>

5.2 Seleção dos artigos

Para aumentar a sensibilidade da busca, não foi aplicado limite temporal e no PUBMED foram aplicados termos apenas para "câncer de próstata", sem limitar para "avançado", "metastático", "refratário" ou "resistente". Após a busca nas bases de dados, foram encontrados 110 artigos não duplicados. Ao avaliar o título e o resumo e aplicando os critérios de inclusão e exclusão, 2 estudos foram selecionados para leitura na íntegra e ambos foram incluídos nessa revisão. As principais causas de exclusão dos estudos foram a não utilização da população da pergunta PICO (especialmente a condição de ser refratário à castração), desenho inadequado (estudos observacionais, diretrizes de sociedades, etc) e desfecho diferente do estabelecido (por exemplo, ciproterona avaliada como tratamento do *hot flush*, um



efeito adverso associado à castração hormonal). A relação dos estudos excluídos com a causa da exclusão está demonstrada no Anexo 1.

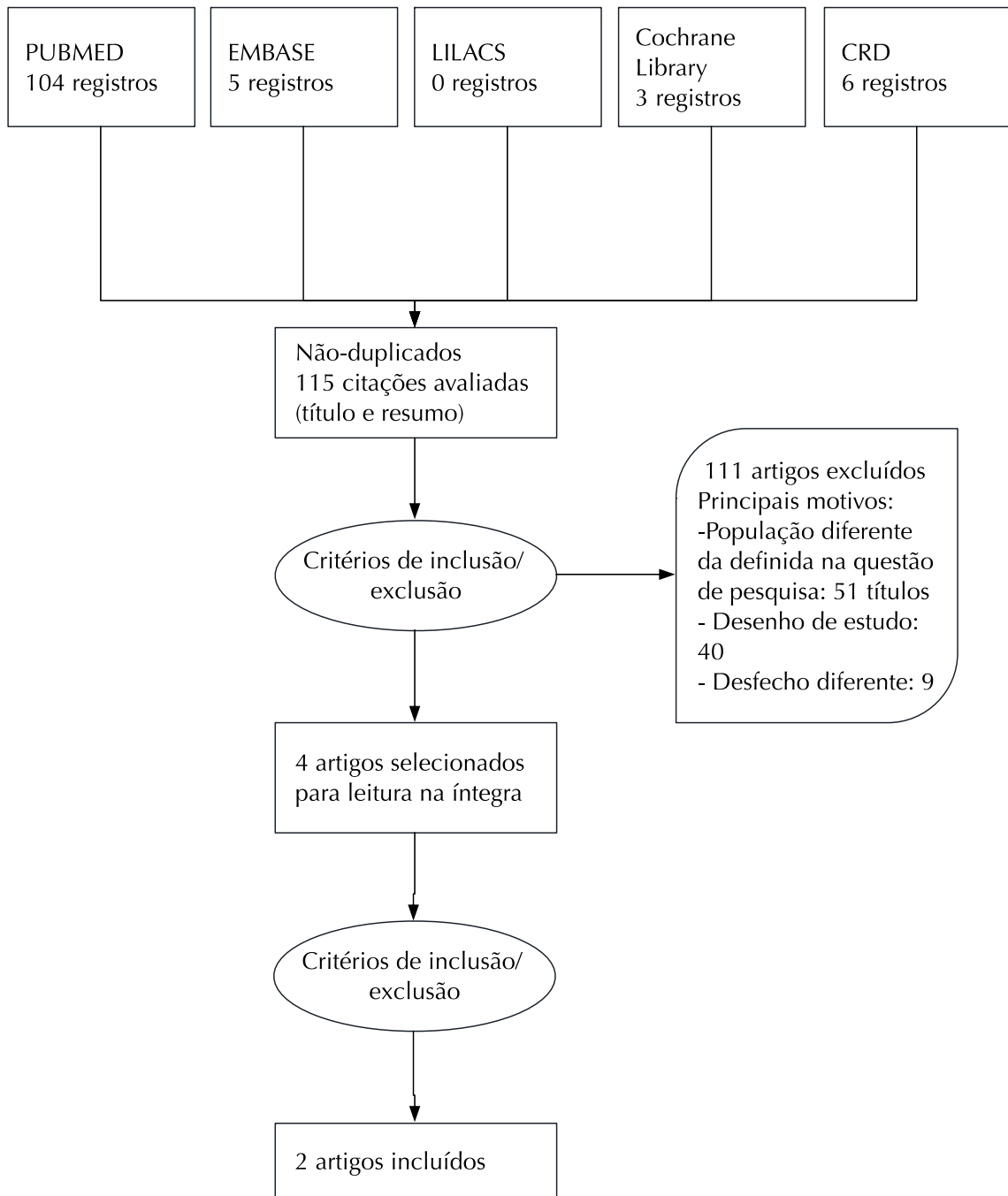


FIGURA 1 FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA



5.3 Evidências clínicas

Di Silverio et al. (1990)

Descrição do estudo

Di Silverio et al. (1990) publicou um ensaio clínico randomizado aberto em que selecionou pacientes com adenocarcinoma de próstata refratários à castração hormonal com agonista de LHRH combinado com ciproterona¹²⁶. O braço intervenção foi a substituição da ciproterona por flutamida 750mg/dia (um antiandrogênio não-esteroidal) e o grupo comparação foi a manutenção do esquema anterior; 52 pacientes foram incluídos no primeiro grupo e 48 no segundo. Não define um desfecho primário, mas compara sobrevida, parâmetros laboratoriais, resposta subjetiva dos pacientes (mensurada por questionários de sintomas) e resposta objetiva (mensurada por exame físico e radiológicos). Também apresenta análise de subgrupo, comparando pacientes em estágio D1 e D2.

Resultados principais

Os principais resultados são apresentados apenas como diferenças absolutas entre as medidas e não utiliza nenhuma estimativa de tamanho de efeito nem aplica teste estatístico. A mediana de sobrevida no grupo ciproterona foi de 9,3 meses, no subgrupo flutamida em estágio D1 foi de 18 meses e no subgrupo flutamida em estágio D2 foi de 12 meses. Com base nesses resultados, afirma que o grupo intervenção apresentou maior sobrevida, menor progressão objetiva e menos sintomas.

Limitações

Não há informação sobre como foi realizada a randomização nem apresenta tabela com as características principais dos dois grupos para que possamos julgar se esse processo produziu grupos comparáveis. Também não fornece dados sobre perdas e exclusões, impossibilitando o julgamento de viés de atrito. Não há cálculo de tamanho amostral nem foi aplicado qualquer método estatístico. Apesar disso, seu resultado sugere que a ciproterona, objeto de análise deste relatório, seja inferior à flutamida.

Análise do risco de viés

TABELA 4 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DO ESTUDO DE DI SILVERIO ET AL. (1990) ATRAVÉS DA FERRAMENTA COLABORATIVA DA COCHRANE

	Risco de viés	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de alocação	Incerto	Não descreve
Sigilo da alocação	Incerto	Não descreve



Cegamento de participantes e profissionais	Alto risco	Estudo aberto
Cegamento dos avaliadores de desfecho	Alto risco	Estudo aberto
Desfecho incompleto	Incerto	Não descreve
Relato seletivo de desfecho	Incerto	Não descreve
Outros viéses	Alto risco	Não apresenta tabela com as características iniciais dos grupos; não fez cálculo de tamanho amostral; não apresentou medida de tamanho de efeito; não fez teste estatístico.

Debruyne et al., (1998)

Descrição do estudo

Debruyne et al., (1998) publicou um ensaio clínico randomizado multicêntrico em que selecionou pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração¹²⁷. O braço intervenção foi o uso de liarozole 600mg/dia (um agente retinoico bloqueador do metabolismo celular) e o comparador foi ciproterona 200mg/dia. Após esse estudo de 1998, não se encontra na literatura nenhum outro ensaio clínico testando o liarozole e nenhuma diretriz atual sequer o menciona. O desfecho primário foi sobrevida e os secundários foram segurança, níveis de PSA, escala de dor e questionário de qualidade de vida. O cálculo do tamanho amostral previa um total de 192 mortes observadas e o estudo incluiu 321 pacientes, 160 no braço intervenção e 161 no comparador, totalizando 321 mortes observadas.

Resultados principais

Houve 21,8% de perdas no grupo intervenção e 13% no grupo controle. O principal resultado observado foi maior sobrevida para o grupo intervenção, com *HR* 0,76 (0,56-0,99) e *P* = 0,039. Não houve diferença em relação à capacidade funcional.

Limitações

Novamente, aqui não há nenhuma informação sobre o processo de randomização, o que impossibilita o julgamento de pontos importantes como geração da sequência de alocação e sigilo de alocação. Houve diferença entre os grupos nas características iniciais após a randomização e o resultado significativo só foi encontrado após uma análise ajustada. O estudo apresenta ainda claro viés corporativo, uma vez em que foi patrocinado pela indústria farmacêutica e escolhe como comparador a ciproterona, um medicamento que à época apresentava estudos sugerindo ser inferior a outras alternativas disponíveis.



Análise do risco de viés

TABELA 5 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DO ESTUDO DE DEBRUYNE ET AL. (1998) ATRAVÉS DA FERRAMENTA COLABORATIVA DA COCHRANE

	Risco de viés	Suporte para o julgamento
Geração da sequência de alocação	Incerto	Não descreve
Sigilo da alocação	Incerto	Não descreve
Cegamento de participantes e profissionais	Alto risco	Estudo aberto
Cegamento dos avaliadores de desfecho	Alto risco	Estudo aberto
Desfecho incompleto	Incerto	Não descreve
Relato seletivo de desfecho	Incerto	Não descreve
Outros viéses	Alto risco	Diferença entre os grupos nas características iniciais; o resultado só foi significativo após ajuste para os confundidores; viés corporativo

5.4 Avaliação da qualidade da evidência

TABELA 6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DO ESTUDO DE DEBRUYNE ET AL. (1998) ATRAVÉS DA FERRAMENTA COLABORATIVA DA COCHRANE

Certeza da evidência							Sumário de Resultados
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistênci a	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicaçã o	Certeza da evidência	
Sobrevida							
421 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Flutamida superior a Ciproterona. Sobrevida mediana com CPA: 9,3 meses; Sobrevida mediana com FLU: 12 meses (estágio D1) e 18 meses (estágio D2 - metástase a distância) -Liarozol superior a Ciproterona: HR 0,76 (0,56-0,99). A sobrevivida mediana foi igual entre os dois grupos (10,3 meses), contudo pacientes no grupo LIA mais graves.

Sobrevida livre de progressão



321 (1 ECR)	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Estudo único comparando liarozol com ciproterona. Menor sobrevida livre de progressão com ciproterona (HR 0,93, IC95% 0,72 a 1,2). Sobrevida bruta livre de progressão mediana de 4,9 meses com liarozol e de 4,6 meses com ciproterona, contudo mais grave os pacientes no grupo liarozol.
----------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---------------------	---

Qualidade de vida

321 (1 ECR)	grave ^a	não grave	muito grave ^{b,d}	grave ^e	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Capacidade funcional avaliada através da escala FLIC em estudo comparando liarozol com ciproterona: não houve diferença (dados não apresentados)
----------------	--------------------	-----------	----------------------------	--------------------	--------	---------------------	--

Efeitos adversos

321 (1 ECR)	grave ^a	não grave	grave ^f	grave ^{a,g}	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Ciproterona associada a náusea ou vômito (7%) e dispneia (5%). Em comparação, mais efeitos adversos com liarozol - náusea ou vômito (11%), fadiga (6%)
----------------	--------------------	-----------	--------------------	----------------------	--------	---------------------	--

TABELA 7 RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

Autor, ano	Di Silverio, 1990 ¹²⁸	Debruyne, 1998 ¹²⁷
País	Não menciona	Multicêntrico (10 países)
Desenho	Ensaio clínico randomizado aberto	Ensaio clínico randomizado aberto
População	Pacientes com adenocarcinoma de próstata refratários à castração hormonal com agonista de LHRH combinado com ciproterona	Pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração
Intervenção e comparadores	Intervenção: substituição da ciproterona por flutamida 750mg/dia (um antiandrogênio não-esteroidal) Comparador: manutenção do esquema anterior, com ciproterona 200mg/dia	Intervenção: liarozole 600mg/dia (agente retinoide bloqueador do metabolismo celular) Comparador: ciproterona 200mg/dia
Desfechos	Não define desfecho primário Compara sobrevida, parâmetros laboratoriais e resposta objetiva (mensurada por exame físico e radiológicos)	Desfecho primário: sobrevida Desfechos secundários: segurança, níveis de PSA, escala de dor e de qualidade de vida
Principais resultados	São apresentados apenas como diferenças absolutas entre as medidas e não utiliza medida de tamanho de efeito nem teste estatístico O grupo intervenção apresentou maior sobrevida, menor progressão objetiva e menos sintomas Mediana de sobrevida no grupo ciproterona: 9,3 meses Mediana de sobrevida no subgrupo flutamida estágio D1: 18 meses Mediana de sobrevida no subgrupo flutamida estágio D2: 12 meses	Maior sobrevida para o grupo intervenção, com HR 0,76 (0,56-0,99) e P = 0,039. Qualidade de vida: capacidade funcional avaliada através da escala FLIC em estudo comparando liarozol com ciproterona: não houve diferença (dados não apresentados)
Limitações	Estudo aberto Não descreve como foi feita a randomização,	Estudo aberto Não descreve como foi feita a randomização,



<p>impossibilitando o julgamento sobre a geração da sequência de alocação e sigilo da alocação Não apresenta as características iniciais dos dois grupos, impossibilitando julgar se a randomização foi efetiva e se há algum fator de confusão Não fornece dados sobre perdas e exclusões, impossibilitando o julgamento de viés de atrito Não há cálculo de tamanho amostral nem aplicação de teste estatístico Não publicou protocolo previamente à condução do estudo, o que dificulta o julgamento sobre relato seletivo de desfecho</p>	<p>impossibilitando o julgamento sobre a geração da sequência de alocação e sigilo da alocação Diferenças entre os grupos nas características iniciais; o resultado do desfecho primário só foi significativo após controle para esses confundidores Não publicou protocolo previamente à condução do estudo, o que dificulta o julgamento sobre relato seletivo de desfecho Viés corporativo</p>
---	---

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O objetivo principal das análises econômicas em saúde é o de apontar quais, entre as tecnologias alternativas para tratar determinada condição, possuem o potencial para maximizar o benefício em saúde em um cenário de restrição de recursos financeiros. Portanto, análises econômicas são adequadas no processo de avaliação de tecnologias em saúde quando já há evidência de que uma intervenção traz ganhos para a saúde da população, ou seja, são eficazes e efetivas, e deve-se partir para avaliação de sua viabilidade financeira para o sistema de saúde. Por este motivo, a elaboração deste relatório não incluiu estudo de custo-efetividade, considerando a ausência de evidência que comprove a efetividade da ciproterona.

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Não foi realizada uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO) completa, apenas uma estimativa simples de custos da tecnologia considerando somente o preço do medicamento na perspectiva do SUS.

Para o cálculo, foi considerado o Preço Máximo para Venda ao Governo (PMGV) do medicamento, com 0% de ICMS, que varia entre R\$50,49 a R\$81,31 a caixa de 50mg com 20 comprimidos e o valor mínimo por comprimido de 50mg é de R\$2,52. A dose preconizada é de 100mg a 300mg ao dia, via oral. Portanto, a estimativa de custo do tratamento para 1 paciente por 30 dias pode variar de R\$151,47 para a dose mínima a R\$453,60 para a dose de 300 mg, levando em conta o valor mínimo da ciproterona por comprimido.

Considerando uma sobrevida média de 10 meses, o custo do tratamento varia entre R\$1.1514,70 a R\$4536,00 em medicamentos para um paciente.

O custo aproximado das alternativas terapêuticas seria:

- Liarozol: não há registro na ANVISA desta tecnologia



- Flutamida: posologia 750mg/dia; preço mínimo caixa 250mg com 20 comprimidos: R\$ 60,32 PMVG ICMS 0% ou R\$3,02 por comprimido; Custo do tratamento aproximadamente R\$ 271,44 por 30 dias ou R\$2.714,40 por 10 meses.
- Docetaxel: posologia 75 mg/m² a cada 3 semanas + prednisona ou prednisolona 5 mg via oral duas vezes ao dia continuamente; preço mínimo ampola docetaxel 20mg/ml frasco 1ml: R\$ 418,67 PMVG ICMS 0%; considerando a posologia de 120mg/dose, o custo aproximado da aplicação única é R\$2.512,02 ou aproximadamente R\$35.168,28 por 10 meses de tratamento.
- Abiraterona: posologia 1.000 mg em uma única tomada diária; preço mínimo 250mg caixa com 30 comprimidos R\$1.123,09 PMVG ICMS 0% ou R\$37,43 por comprimido; Custo do tratamento aproximadamente R\$4.492,00 por 30 dias ou R\$ 44.920,00 por 10 meses.

Para uma população de 13.000 pacientes ao ano, (68.220 novos casos em um ano e 20% resistente a castração), considerando que toda a população irá receber o tratamento, o custo anual estimado para o SUS, tanto da ciproterona quanto das alternativas terapêuticas, está descrito no Quadro 1.

QUADRO 1 CUSTO ANUAL ESTIMADO PARA O SUS APENAS COM CUSTOS DO MEDICAMENTO, CONSIDERANDO QUE TODA A POPULAÇÃO IRÁ RECEBER A ALTERNATIVA PROPOSTA (POPULAÇÃO – 13.000 PACIENTES/ANO)

Medicamento	Custo anual por paciente	Custo total anual (13.000 pacientes/ano)
Ciproterona	R\$ 2.275,20 a R\$6.825,60	R\$29.577.600,00 a R\$88.732.800,00
Flutamida	R\$3.257,28	R\$42.344.640,00
Abiraterona	R\$53.904,00	R\$700.752.000,00
Docetaxel	R\$45.216,36	R\$587.812.680,00

8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E DE SOCIEDADES DE ESPECIALISTAS

Sociedade Brasileira de Urologia e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

A Sociedade Brasileira de Urologia e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica publicaram um consenso sobre o tratamento do câncer de próstata avançado. Para a doença metastática resistente à



hormonioterapia, recomendam quimioterapia (docetaxel) ou abiraterona/enzalutamida, a depender do quadro clínico do paciente. Não recomendam o uso de ciproterona nessa condição. Este mesmo relatório também não recomenda o uso de ciproterona nem mesmo como tratamento inicial para câncer de próstata avançado, tendo como base estudos que sugerem aumento de mortalidade com o uso desse fármaco¹⁴.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* do Reino Unido recomenda como tratamento para o câncer de próstata resistente à hormonioterapia o uso de docetaxel. Não menciona o uso de ciproterona para essa condição¹⁵

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* não tem nenhum relatório sobre a ciproterona para essa condição clínica.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

A *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* publicou uma diretriz para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração. Nesse documento, recomenda manter a hormonioterapia e associar abiraterona/prednisona, enzalutamida, rádio-223 ou docetaxel/prednisona. Não faz menção ao uso da ciproterona¹⁶.

European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology e International Society for Geriatric Oncology

A *European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology e a International Society for Geriatric Oncology* publicaram uma diretriz conjunta baseada em evidência para o tratamento do câncer de próstata¹⁷. Recomenda o uso de abiraterona, docetaxel, enzalutamida, rádio-223 ou sipuleucel-T em pacientes com câncer de próstata resistente à hormonioterapia. Não menciona o uso de ciproterona e também alerta para a possibilidade de menor sobrevida com o uso dessa medicação.

9 AVALIAÇÃO GERAL (GRADE)

TABELA 8 AVALIAÇÃO GERAL DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM METODOLOGIA GRADE



Deve ciproterona, em comparação à terapia padrão, ser utilizada em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, seja cirúrgica ou hormonal?

POPULAÇÃO:	Pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, seja cirúrgica ou hormonal
INTERVENÇÃO:	Ciproterona
COMPARADOR:	Terapia padrão (Flutamida, Liarozol)
DESEFECHOS PRINCIPAIS	Benefícios: Sobrevida; Sobrevida livre de progressão; Qualidade de vida; Riscos: Efeitos adversos;
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS)

Problema

O problema é uma prioridade?

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais frequente em homens em todo o mundo, com estimativa de 7,8 mortes a cada 100mil habitantes no ano de 2012, representando 6,6% do total de óbitos masculinos¹. No Brasil, apresenta a maior incidência entre as neoplasias em homens, excluindo-se os tumores de pele não-melanoma, com estimativa de 68.220 novos casos entre 2018 e 2019². Apesar da tendência de aumento na incidência, decorrente do envelhecimento da população e do diagnóstico precoce, a mortalidade vem diminuindo, como consequência da melhoria dos tratamentos. Ao diagnóstico, cerca de 80% dos pacientes apresentam doença localizada, 12% acometimento regional e 4% metástases³. Dentre os pacientes submetidos à castração, seja química ou cirúrgica, entre 10-20% desenvolvem câncer de próstata resistente à castração⁴. Portanto, estima-se que existam cerca de 13.000 pacientes/ano com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, seja cirúrgica ou hormonal.

Efeitos desejáveis

Quão substancial são os efeitos desejáveis esperados?

Não foi identificado benefício a favor da ciproterona nos estudos.

Observada menor sobrevida em relação aos comparadores (flutamida e liarozol). Dados semelhantes para sobrevida livre de progressão e qualidade de vida.

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)
Sobrevida	421 (2 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	-	Flutamida (FLU) superior a Ciproterona (CPA). Sobrevida mediana com CPA: 9,3 meses; Sobrevida mediana com FLU: 12 meses (estágio D1) e 18 meses (estágio D2 - metástase a distância); Liarozol (LIA) superior a Ciproterona: HR 0,76 (0,56-0,99). A sobrevida mediana foi igual entre os dois grupos (10,3 meses), contudo pacientes no grupo LIA mais graves.
Sobrevida livre de progressão	321 (1 ECR) ^c	⊕○○○ ○ MUITO BAIXA ^{a,b,d}	HR 0.93 (0.72 para 1.20)	Estudo único comparando liarozol com ciproterona. Menor sobrevida livre de progressão com ciproterona (HR 0,93, IC95% 0,72 a 1,2). Sobrevida bruta livre de progressão mediana de 4,9 meses com liarozol e de 4,6 meses com ciproterona, contudo mais grave os pacientes no grupo liarozol.
Qualidade de vida	321 (1 ECR)	⊕○○○ ○ MUITO BAIXA ^{a,b,e}	-	Capacidade funcional avaliada através da escala FLIC em estudo comparando liarozol com ciproterona: não houve diferença (dados não apresentados)

a. Estudos abertos, sem descrição adequada de randomização e processo de alocação.

b. A alternativa utilizada no SUS é geralmente docetaxel, não sendo utilizada flutamida ou liarozol.

c. Sobrevida bruta livre de progressão mediana de 4,9 meses com liarozol e de 4,6 meses com ciproterona, contudo mais grave os



- d. Estudo único, intervalo de confiança amplo.
- e. Estudo único, refere resultado como não significativo. Presumida imprecisão, apesar de não poder ser avaliada formalmente.

Efeitos indesejáveis

Quão substancial são os efeitos indesejáveis?

Ciproterona associada a menores efeitos adversos (dispneia, náuseas e doença de pele) quando comparada a liarozol.

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)
Eventos adversos	321 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	-	Ciproterona associada a náusea ou vômito (7%) e dispneia (5%). Em comparação, mais efeitos adversos com liarozol - náusea ou vômito (11%), fadiga (6%)

- a. Estudo aberto, sem descrição adequada de randomização e processo de alocação.
- b. Estudo unico, apenas 161 pacientes em uso de ciproterona, não permitindo avaliação de eventos menos frequentes.
- c. A alternativa utilizada no SUS é geralmente docetaxel, não sendo utilizada liarozol.

Descrito na literatura outros eventos adversos associado a ciproterona (diminuição da libido, disfunção erétil, inibição reversível da espermatogênese, hepatotoxicidade e eventos tromboembólicos), mas não observado nesse estudo único.

Docetaxel, de acordo com a literatura, está associado aos efeitos adversos: neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Balanco entre efeitos (riscos e benefícios)

O balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis favorecem a intervenção ou o comparador?

O balanço de efeitos é desfavorável à ciproterona, uma vez que esteve associado a menor sobrevida, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida.

Em relação a eventos adversos, a ciproterona pode causar eventos adversos como diminuição da libido, disfunção erétil, inibição reversível da espermatogênese, hepatotoxicidade e eventos tromboembólicos, náusea ou vômito e dispneia, porém tende a ter menos efeitos adversos e melhor tolerabilidade em relação aos outros tratamentos do SUS (como docetaxel, que está associado aos efeitos adversos: neutropenia, anemia, trombocitopenia).

Certeza na evidência

Qual é a certeza geral na evidência dos efeitos?

Evidência **baixa** de que ciproterona está associada a um aumento de mortalidade.

Evidência **muito baixa** para sobrevida livre de progressão e qualidade de vida.

Afeta a qualidade o fato de:

- Serem apenas 2 estudos (421 pacientes);
- Comparadores utilizados não são disponibilizados pelo SUS (liarozol e flutamida);
- Estudos clínicos abertos, com descrição inadequada de randomização e alocação.

Valores e preferências dos pacientes

Existe incerteza ou variabilidade importante sobre quanto os pacientes valorizam os desfechos principais?

Os desfechos avaliados são importantes para todos os pacientes (sobrevida e qualidade de vida).

Provavelmente não há importante variabilidade entre os pacientes.

Necessidade de recursos

Qual o custo necessário ao tratamento?



Preço máximo para compra (0% ICMS): varia entre R\$50,49 a R\$81,31 (caixa de 50mg com 20 comprimidos).

Valor mínimo por comprimido de 50mg: R\$2,52

Posologia e forma de administração: administração de 100mg a 300mg ao dia, via oral.

Custo do tratamento por 30 dias: varia de R\$151,47 a R\$453,60

Considerando uma sobrevida média de 10 meses, o custo do tratamento varia entre R\$1.1514,70 a R\$4536,00 em medicamentos.

Custo aproximado das alternativas terapêuticas:

Liarozol: não há registro da ANVISA

Flutamida: posologia 750mg/dia; preço mínimo caixa 250mg com 20 comprimidos: R\$ 60,32 PMVG ICMS 0% ou R\$3,02 por comprimido; Custo do tratamento aproximadamente R\$ 271,44 por 30 dias ou R\$2.714,40 por 10 meses.

Docetaxel: posologia 75 mg/m² a cada 3 semanas + prednisona ou prednisolona 5 mg via oral duas vezes ao dia continuamente; preço mínimo ampola docetaxel 20mg/ml frasco 1ml: R\$ 418,67 PMVG ICMS 0%; considerando a posologia de 120mg/dose, o custo aproximado da aplicação única é R\$2.512,02 ou aproximadamente R\$35.168,28 por 10 meses de tratamento.

Abiraterona: posologia 1.000 mg em uma única tomada diária; preço mínimo 250mg caixa com 30 comprimidos R\$1.123,09 PMVG ICMS 0% ou R\$37,43 por comprimido; Custo do tratamento aproximadamente R\$4.492,00 por 30 dias ou R\$ 44.920,00 por 10 meses.

Custo anual estimado para o SUS apenas com custos do medicamento, considerando que toda a população irá receber a alternativa proposta (população – 13.000 pacientes/ano)

Medicamento	Custo anual por paciente	Custo total anual (13.000 pacientes/ano)
Ciproterona	R\$ 1817,64a R\$5.443,20	R\$23.629.320,00 a R\$70.761.600,00
Flutamida	R\$3.257,28	R\$42.344.640,00
Abiraterona	R\$53.904,00	R\$700.752.000,00
Docetaxel	R\$45.216,36	R\$587.812.680,00

Custo-efetividade

A custo-efetividade de intervenção favorece a intervenção ou o comparador?

Não foram identificadas análises econômicas publicadas avaliando a questão de interesse.

O desenvolvimento de um modelo de custo-efetividade no cenário do SUS não é recomendado, uma vez que há a ausência de evidência que comprove a efetividade da intervenção.

Equidade

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

Pacientes com essa condição tem poucas alternativas terapêuticas, e a disponibilização de alternativas adicionais pode ser favorável nesse cenário.

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável para as partes interessadas?

A ciproterona é um tratamento oral em geral é uma opção que teria alta aceitabilidade comparada a quimioterapia. Além disso, parece ser melhor tolerado do que as alternativas.

Possibilidade de resistência por parte de alguns pacientes em função dos efeitos adversos estrogênicos.

Viabilidade de implementação

A intervenção é viável de implementação?

Ciproterona na apresentação de 50mg/comprimido já está na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME). Compõe o Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, disponibilizado para as indicações Hiperplasia Adrenal Congênita (CID10 E25.0), Puberdade Precoce Central (E22.8) e Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo (E28.0, E28.2, L68.0). Não está disponibilizado para Neoplasias da Próstata, contudo sua inclusão seria relativamente simples.



10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração. Utilizaram-se os termos “*castration-resistant prostate cancer*”, “*hormone-refractory prostate cancer*”, “*castrate-resistant prostate cancer*”, “*castration-resistant prostate carcinoma*”, “*prostate adenocarcinoma*”, e “*carcinoma prostate*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com acetato de ciproterona, tecnologia analisada neste relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada **uma tecnologia** para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração (Quadro 3).

QUADRO 2 MEDICAMENTO POTENCIAL PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para tratamento de adenocarcinoma de próstata resistente à castração
Rucaparibe	Inibidor de PARP ¹	Oral	• Fase 3 ^b	ANVISA, EMA e FDA Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.accessdata.fda.gov.

Atualizado em: 20/2/2019.

¹ PARP= inibidor de poli (ADP-ribose) polimerase.

^a Estudo concluído

^b Recrutando



11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da ciproterona em monoterapia em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração é incomum. Usualmente ela pode estar incluída como um adjuvante em protocolo de castração química, quando se deseja o bloqueio hormonal máximo.

Após busca sistemática da literatura foram encontradas evidências de muito baixa qualidade mostrando inferioridade da ciproterona no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração. Ainda, nenhum desses estudos utilizou como comparador estratégias terapêuticas atuais recomendadas por diretrizes internacionais e pela diretriz do Ministério da Saúde (este recomenda o uso do quimioterápico docetaxel)¹³. Portanto, consideramos que não há evidência que permita concluir sobre a efetividade da ciproterona nesta população de pacientes. Consequentemente, não há indicação da realização de análise econômica.

A ciproterona foi o primeiro antiandrogênio a ser utilizado no tratamento do câncer de próstata, raramente em monoterapia, usualmente associado a agonistas ou antagonistas de GnRH/LHRH. Seu uso era mais disseminado nas décadas de 1980 e 1990, época em que as diretrizes para condução de estudos clínicos atualmente utilizadas não estavam disponíveis. Ademais, há escassez de evidência que embase seu uso. Isso é mais evidente quando consideramos população específica que são os pacientes com câncer de próstata refratários à castração. Importante mencionar que um ensaio clínico e uma revisão sistemática com metanálise sugeriram menor sobrevida para pacientes em uso de ciproterona entre pacientes com adenocarcinoma de próstata avançado^{53,91}. Estes estudos não foram incluídos no relatório porque a população considerada não foi aquela da pergunta PICO, pacientes com doença resistente à castração.

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas neste relatório recomendam como alternativa terapêutica para o câncer de próstata avançado resistente à castração a abiraterona/prednisona, enzalutamida, rádio-223 ou docetaxel/prednisona; não mencionam a ciproterona como uma alternativa adequada. A Sociedade Brasileira de Urologia, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, a *American Society of Clinical Oncology* e a *European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology* e a *International Society for Geriatric Oncology* são unânimes em não recomendar ciproterona e ainda alertam sobre essa medicação poder estar associada com menor sobrevida^{14,16,17}.



12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 74ª reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração. Considerou-se que não há evidência científica que embasem a possibilidade da utilização do medicamento para indicação proposta que o seu uso, nas condições demandadas, pode ocasionar riscos aos pacientes.



13 REFERÊNCIAS

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* **136**, E359-86 (2015).
2. INCA. Estimativas 2018 - Incidência de Câncer no Brasil. (2018).
3. Brawley, O. W. Trends in Prostate Cancer in the United States. *Jnci Monogr* **2012**, 152–156 (2012).
4. Kirby, M., Hirst, C. & Crawford, E. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* **65**, 1180–1192 (2011).
5. Vickers, A. J. *et al.* Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* **341**, c4521 (2010).
6. Patel, A. R. & Klein, E. A. Risk factors for prostate cancer. *Nature clinical practice. Urology* **6**, 87–95 (2009).
7. INCA. Informativo - Detecção Precoce: Monitoramento das ações de controle do câncer de próstata. *Informativo - Detecção Precoce: Monitoramento das ações de controle do câncer de próstata* 8 (2014).
8. Heidenreich, A. *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *European urology* **65**, 124–37 (2014).
9. Heidenreich, A. *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology* **65**, 467–79 (2014).
10. Bill-Axelsson, A. *et al.* Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* **364**, 1708–17 (2011).
11. Taylor, C., Elson, P. & Trump, D. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **11**, 2167–72 (1993).



12. Virgo, K. S. *et al.* Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **35**, 1952–1964 (2017).
13. Ministério da Saúde. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do adenocarcinoma de próstata. (2015).
14. Sasse, A. D. *et al.* First Brazilian Consensus of Advanced Prostate Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* **43**, 407–415 (2017).
15. NICE. Prostate cancer: diagnosis and management. *National Institute for Health and Care Excellence* (2018). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-Recommendations#metastatic-prostate-cancer>. (Accessed: 2018)
16. Basch, E. *et al.* Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **32**, 3436–48 (2014).
17. Cornford, P. *et al.* EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European urology* **71**, 630–642 (2017).
18. ANVISA. Lista de preços de medicamentos. (2019). Available at: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. (Accessed: 2019)
19. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. (2014).
20. Burchardt, P. & Agrapidakis, J. [Liver and kidney function following oral administration of the anti-androgen cyproteron-acetate]. *Der Urologe. Ausg. A* **11**, 293–4 (1972).
21. Bartsch, W., Horst, H., Becker, H. & Nehse, G. Sex hormone binding globulin binding capacity, testosterone, 5alpha-dihydrotestosterone, oestradiol and prolactin in plasma of patients with prostatic carcinoma under various types of hormonal treatment. *Acta endocrinologica* **85**, 650–64 (1977).
22. Jacobi, G. & Altwein, J. [Bromocriptine for palliation of advanced prostatic carcinoma. Experimental and clinical profile of a drug (author's' transl)]. *Urologia internationalis* **34**, 266–90 (1979).



23. Pavone-Macaluso, M. *et al.* EORTC protocols in prostatic cancer. An interim report. *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum* **55**, 163–8 (1980).
24. Jacobi, G., Altwein, J., Kurth, K., Basting, R. & Hohenfellner, R. Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: a phase III randomised trial. *British journal of urology* **52**, 208–15 (1980).
25. Spona, J. & Lunglmayr, G. [Serum prolactin levels during therapy of prostatic cancer with oestradiol-17 beta-undecylate and cyproterone acetate (author's transl)]. *Wiener klinische Wochenschrift* **92**, 494–7 (1980).
26. Pavone-Macaluso, M. *et al.* [Treatment of prostatic cancer: medroxyprogesterone acetate, diethylstilbestrol and cyproterone acetate. Provisional report of a random study by the genito-urinary cooperative group of the EORTC]. *Archivos espanoles de urologia* **35**, 304–11 (1982).
27. Sander, S., Nissen-Meyer, R. & Aakvaag, A. Orchiectomy combined with cyproterone acetate or prednisone in the treatment of advanced prostatic carcinoma. A randomized clinical and endocrine study. *Scandinavian journal of urology and nephrology* **16**, 193–7 (1982).
28. Eaton, A. & McGuire, N. Cyproterone acetate in treatment of post-orchidectomy hot flushes. Double-blind cross-over trial. *Lancet (London, England)* **2**, 1336–7 (1983).
29. Schroeder, F. Treatment of prostatic cancer: the EORTC experience—preliminary results of prostatic carcinoma trials. *The Prostate* **5**, 193–8 (1984).
30. Høisaeter, P. & Rasmussen, F. The Scandinavian Prostatic Cancer Group. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum* **179**, 7–11 (1985).
31. Robinson, M., Smith, P., Macaluso, M., Sylvester, R. & de Voogt, H. The EORTC Phase III trials in prostatic cancer. *Progress in clinical and biological research* **185**, 243–9 (1985).
32. Bolla, M. [Cancer of the prostate: therapeutic trials in 1985]. *Bulletin du cancer* **73**, 74–80 (1986).
33. de Voogt, H., Smith, P., Pavone-Macaluso, M., de Pauw, M. & Suciú, S. Cardiovascular side effects of



diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *The Journal of urology* **135**, 303–7 (1986).

34. Pavone-Macaluso, M. *et al.* Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *The Journal of urology* **136**, 624–31 (1986).

35. Sogani, P. & Fair, W. Treatment of advanced prostatic cancer. *The Urologic clinics of North America* **14**, 353–71 (1987).

36. Pavone-Macaluso, M. *et al.* Cyproterone acetate versus medroxyprogesterone acetate versus diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer: results from EORTC Study 30761. *Progress in clinical and biological research* **243**, 379–82 (1987).

37. Tunn, U., Weiglein, W., Saborowski, J. & Senge, T. Clinical experience with cyproterone acetate in a randomised and in an open trial. *Progress in clinical and biological research* **243**, 365–8 (1987).

38. Robinson, M. Complete androgen blockade: the EORTC experience comparing orchidectomy versus orchidectomy plus cyproterone acetate versus low-dose stilboestrol in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Progress in clinical and biological research* **243**, 383–90 (1987).

39. Debruyne, F. Results of a Dutch trial with the LHRH agonist buserelin in patients with metastatic prostatic cancer and results of EORTC studies in prostatic cancer. *American journal of clinical oncology* **11**, S33-5 (1988).

40. Sandow, J., von Rechenberg, W. & Engelbart, K. Pharmacological studies on androgen suppression in therapy of prostate carcinoma. *American journal of clinical oncology* **11**, S6-10 (1988).

41. Robinson, M. Is there a best endocrine management of prostatic carcinoma? *Progress in clinical and biological research* **269**, 147–58 (1988).

42. Robinson, M. EORTC protocol 30805: a phase III trial comparing orchidectomy versus orchidectomy and cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate.



Progress in clinical and biological research **260**, 101–10 (1988).

43. Borgmann, V., al-Abadi, H. & Nagel, R. Treatment of locally advanced prostatic carcinoma with LHRH analogues: cytological, DNA-cytophotometrical, and clinical results. *American journal of clinical oncology* **11**, S19-28 (1988).

44. de Voogt, H., Pavone-Macaluso, M., Smith, P., de Pauw, M. & Suci, S. Lessons from phase III-trials on the hormonal treatment of prostatic cancer. I: Results of EORTC-trials 30761 and 30762. *Progress in clinical and biological research* **260**, 111–7 (1988).

45. Waxman, J. *et al.* The clinical and endocrine assessment of three different antiandrogen regimens combined with a very long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue. *American journal of clinical oncology* **11**, S152-5 (1988).

46. Bouffouix, C. Total androgen blockade in advanced prostatic cancer. Critical review and personal experience. *European urology* **15**, 187–92 (1988).

47. Waxman, J. Short-term anti-androgen therapy and very long-acting depot gonadotrophin-releasing hormone agonist for prostatic cancer. *Progress in clinical and biological research* **303**, 61–8 (1989).

48. Pavone-Macaluso, M. *et al.* EORTC protocol 30761: a randomized study of non-metastatic and metastatic prostatic cancer treated by cyproterone acetate versus diethylstilbestrol and medroxyprogesterone acetate. European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *Progress in clinical and biological research* **303**, 111–6 (1989).

49. de Voogt, H. *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials. *The Journal of urology* **141**, 883–8 (1989).

50. Tunn, U. Cyproterone acetate in the management of prostatic cancer. *Progress in clinical and biological research* **303**, 105–10 (1989).

51. Silverio, D. F., Sciarra, F., D'Eramo, G. & Tenaglia, R. Incidental prostatic carcinoma: four-year follow-up after treatment with cyproterone acetate. *European urology* **18**, 263–6 (1990).



52. Silverio, D. F., Serio, M., D'Eramo, G. & Sciarra, F. Zoladex vs. Zoladex plus cyproterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: a multicenter Italian study. *European urology* **18**, 54–61 (1990).
53. Moffat, L. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *European urology* **18 Suppl 3**, 26–7 (1990).
54. de Voogt, H. Cyproterone acetate as monotherapy in prospective randomized trials. *Progress in clinical and biological research* **359**, 85–91; discussion 105-7 (1990).
55. Williams, G., Asopa, R., Abel, P. & Smith, C. Pituitary adrenal and gonadal endocrine suppression for the primary treatment of prostate cancer. *British journal of urology* **65**, 504–8 (1990).
56. Schröder, F. Pure antiandrogens as monotherapy in prospective studies of prostatic carcinoma. *Progress in clinical and biological research* **359**, 93–103; discussion 105-7 (1990).
57. Sciarra, F., Toscano, V., Concolino, G. & Silverio, D. F. Antiandrogens: clinical applications. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* **37**, 349–62 (1990).
58. de Voogt, H. *et al.* Orchidectomy versus Buserelin in combination with cyproterone acetate, for 2 weeks or continuously, in the treatment of metastatic prostatic cancer. Preliminary results of EORTC-trial 30843. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* **37**, 965–9 (1990).
59. Ostri, P., Bonnesen, T., Nilsson, T. & Frimodt-Møller, C. Treatment of symptomatic metastatic prostatic cancer with cyproterone acetate versus orchiectomy: a prospective randomized trial. *Urologia internationalis* **46**, 167–71 (1991).
60. Kennealey, G. & Furr, B. Use of the nonsteroidal anti-androgen Casodex in advanced prostatic carcinoma. *The Urologic clinics of North America* **18**, 99–110 (1991).
61. Jørgensen, T., Tveter, K. & Jørgensen, L. Total androgen suppression: experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 2. *European urology* **24**, 466–70 (1993).
62. Bruchofsky, N., Goldenberg, S., Akakura, K. & Rennie, P. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer. Elimination of flare reaction by pretreatment with cyproterone acetate and low-dose diethylstilbestrol. *Cancer* **72**, 1685–91 (1993).



63. Klijn, J. *et al.* Short-term versus long-term addition of cyproterone acetate to buserelin therapy in comparison with orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer–Genitourinary Group. *Cancer* **72**, 3858–62 (1993).
64. Ferrari, P. *et al.* Combination treatment in M1 prostate cancer. *Cancer* **72**, 3880–5 (1993).
65. Robinson, M. A further analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol 30805. Orchidectomy versus orchidectomy plus cyproterone acetate versus low-dose diethylstilbestrol. *Cancer* **72**, 3855–7 (1993).
66. Aus, G. *et al.* Effects of 3 months' neoadjuvant hormonal treatment with a GnRH analogue (triptorelin) prior to radical retropubic prostatectomy on prostate-specific antigen and tumour volume in prostate cancer. *European urology* **26**, 22–8 (1994).
67. Goldenberg, S., Bruchofsky, N., Gleave, M., Sullivan, L. & Akakura, K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* **45**, 839–44; discussion 844-5 (1995).
68. Robinson, M. *et al.* The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *European urology* **28**, 273–83 (1995).
69. Jørgensen, T., Müller, C., Kaalhus, O., Danielsen, H. & Tveter, K. Extent of disease based on initial bone scan: important prognostic predictor for patients with metastatic prostatic cancer. Experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 2 (SPCG-2). *European urology* **28**, 40–6 (1995).
70. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)* **346**, 265–9 (1995).
71. Goldenberg, S. *et al.* Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *The Journal of urology* **156**, 873–7 (1996).



72. Thorpe, S., Azmatullah, S., Fellows, G., Gingell, J. & O'Boyle, P. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *European urology* **29**, 47–54 (1996).
73. Hugosson, J. *et al.* The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *European urology* **29**, 413–9 (1996).
74. Gleave, M., Goldenberg, S., Jones, E., Bruchofsky, N. & Sullivan, L. Biochemical and pathological effects of 8 months of neoadjuvant androgen withdrawal therapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined prostate cancer. *The Journal of urology* **155**, 213–9 (1996).
75. Tunn, U., Acar, O. & Goldschmidt, A. Effects of androgen deprivation prior to radical prostatectomy in 375 patients. *Urologia internationalis* **56**, 6–12 (1996).
76. Ferrari, P., Castagnetti, G., Ferrari, G., Baisi, B. & Dotti, A. Combination treatment versus LHRH alone in advanced prostatic cancer. *Urologia internationalis* **56**, 13–7 (1996).
77. Goldenberg, S., Bruchofsky, N., Gleave, M. & Sullivan, L. Low-dose cyproterone acetate plus mini-dose diethylstilbestrol—a protocol for reversible medical castration. *Urology* **47**, 882–4 (1996).
78. Hellström, M., Ranepall, P., Wester, K., Brändstedt, S. & Busch, C. Effect of androgen deprivation on epithelial and mesenchymal tissue components in localized prostate cancer. *British journal of urology* **79**, 421–6 (1997).
79. Theyer, G. *et al.* Measurements of tissue polypeptide-specific antigen and prostate-specific antigen in prostate cancer patients under intermittent androgen suppression therapy. *British journal of cancer* **75**, 1515–8 (1997).
80. Bolla, M. *et al.* Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *The New England journal of medicine* **337**, 295–300 (1997).
81. de Voogt, H. *et al.* Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EROTC) Genito-Urinary Tract Cancer



Cooperative Group. *European urology* **33**, 152–8 (1998).

82. Sella, A., Flex, D., Sulkes, A. & Baniel, J. Antiandrogen withdrawal syndrome with cyproterone acetate. *Urology* **52**, 1091–3 (1998).

83. Denis, L. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) prostate cancer trials, 1976-1996. *Urology* **51**, 50–7 (1998).

84. Sylvester, R., Denis, L. & de Voogt, H. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *European urology* **33**, 134–43 (1998).

85. Rabbani, F., Goldenberg, S. & Klotz, L. Predictors of pathological stage before neoadjuvant androgen withdrawal therapy and radical prostatectomy. The Canadian Urologic Oncology Group. *The Journal of urology* **159**, 925–8 (1998).

86. Klotz, L. *et al.* CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. Canadian Urologic Oncology Group. *Urology* **53**, 757–63 (1999).

87. Seidenfeld, J. *et al.* Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evidence report/technology assessment (Summary)* i–x, 1–246, 11-36, passim (1999).

88. Prezioso, D., Lotti, T., Montironi, R. & Polito, M. Role of neoadjuvant treatment in clinically confined prostate cancer. Takeda NHT Italian Group. *European urology* **35**, 17–21; discussion 22 (1999).

89. Bolla, M. Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *European urology* **35**, 23–5; discussion 26 (1999).

90. Chertin, B. *et al.* An implant releasing the gonadotropin hormone-releasing hormone agonist histrelin maintains medical castration for up to 30 months in metastatic prostate cancer. *The Journal of urology* **163**, 838–44 (2000).

91. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)* **355**, 1491–8 (2000).



92. Green, H. J., Pakenham, K. I., Headley, B. C. & Gardiner, R. A. Coping and health-related quality of life in men with prostate cancer randomly assigned to hormonal medication or close monitoring. *Psycho-oncology* **11**, 401–14 (2002).
93. Bullock, M. J., Srigley, J. R., Klotz, L. H. & Goldenberg, L. S. Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. *The American journal of surgical pathology* **26**, 1400–13 (2002).
94. Green, H. *et al.* Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU international* **90**, 427–32 (2002).
95. Parker, C., Norman, A., Huddart, R., Horwich, A. & Dearnaley, D. Pre-treatment nomogram for biochemical control after neoadjuvant androgen deprivation and radical radiotherapy for clinically localised prostate cancer. *British journal of cancer* **86**, 686–91 (2002).
96. Neymark, N., Adriaenssen, I., Gorlia, T., Caleo, S. & Bolla, M. Estimating survival gain for economic evaluations with survival time as principal endpoint: a cost-effectiveness analysis of adding early hormonal therapy to radiotherapy in patients with locally advanced prostate cancer. *Health economics* **11**, 233–48 (2002).
97. Bolla, M. *et al.* Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet (London, England)* **360**, 103–6 (2002).
98. Gurina, L., Iudin, S., Rusakov, I. & Bystrov, A. [Evaluation of efficacy of cyproterone acetate monotherapy in prostatic cancer]. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)* 25–30 (2003).
99. Samant, R. S., Dunscombe, P. B. & Roberts, G. H. A cost-outcome analysis of long-term adjuvant goserelin in addition to radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Urologic oncology* **21**, 171–7 (2003).
100. Klotz, L. *et al.* Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen



ablation before radical prostatectomy. *The Journal of urology* **170**, 791–4 (2003).

101. Collette, L., de Reijke, T. M., Schröder, F. H. & Group, [Collective. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). *European urology* **44**, 182–9; discussion 189 (2003).

102. Prezioso, D., Lotti, T., Polito, M. & Montironi, R. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. *Urologia internationalis* **72**, 189–95 (2004).

103. Schröder, F. H. *et al.* Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *European urology* **45**, 457–64 (2004).

104. Green, H. *et al.* Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU international* **93**, 975–9 (2004).

105. Schröder, F. H. *et al.* Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846—a phase III study. *The Journal of urology* **172**, 923–7 (2004).

106. Appu, S., Lawrentschuk, N., Grills, R. J. & Neerhut, G. Effectiveness of cyproterone acetate in achieving castration and preventing luteinizing hormone releasing hormone analogue induced testosterone surge in patients with prostate cancer. *The Journal of urology* **174**, 140–2 (2005).

107. Jenkins, V. A., Bloomfield, D. J., Shilling, V. M. & Edginton, T. L. Does neoadjuvant hormone therapy for early prostate cancer affect cognition? Results from a pilot study. *BJU international* **96**, 48–53 (2005).

108. Sugiono, M., Winkler, M., Okeke, A., Benney, M. & Gillatt, D. Bicalutamide vs cyproterone acetate in preventing flare with LHRH analogue therapy for prostate cancer—a pilot study. *Prostate cancer and prostatic diseases* **8**, 91–4 (2005).

109. Dearnaley, D. *et al.* Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *British journal of cancer* **92**, 488–98 (2005).



110. Lukka, H. *et al.* Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer—a systematic review. *Current oncology (Toronto, Ont.)* **13**, 81–93 (2006).
111. Bruchofsky, N. *et al.* Final results of the Canadian prospective phase II trial of intermittent androgen suppression for men in biochemical recurrence after radiotherapy for locally advanced prostate cancer: clinical parameters. *Cancer* **107**, 389–95 (2006).
112. Augustovski, F., Colantonio, L. & Pichon Riviere, A. Androgen deprivation treatment (hormonal therapy) for the management of prostate cancer. *Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy* (2006).
113. Bruchofsky, N., Klotz, L., Crook, J. & Goldenberg, L. S. Locally advanced prostate cancer—biochemical results from a prospective phase II study of intermittent androgen suppression for men with evidence of prostate-specific antigen recurrence after radiotherapy. *Cancer* **109**, 858–67 (2007).
114. Bruchofsky, N. *et al.* Quality of life, morbidity, and mortality results of a prospective phase II study of intermittent androgen suppression for men with evidence of prostate-specific antigen relapse after radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Clinical genitourinary cancer* **6**, 46–52 (2008).
115. da Silva, F. E. *et al.* Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *European urology* **55**, 1269–77 (2009).
116. Irani, J., Salomon, L., Oba, R., Bouchard, P. & Mottet, N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *The Lancet. Oncology* **11**, 147–54 (2010).
117. Frisk, J. Managing hot flashes in men after prostate cancer—a systematic review. *Maturitas* **65**, 15–22 (2010).
118. Bolla, M. *et al.* External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet. Oncology* **11**, 1066–73 (2010).
119. Creak, A. *et al.* Randomised pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate



cancer: Long-term follow-up. *Br. J. Cancer* **109**, 651–657 (2013).

120. Verhagen, P. C. *et al.* Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World journal of urology* **32**, 1287–94 (2014).

121. da Silva, F. *et al.* Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *European urology* **66**, 232–9 (2014).

122. Rhee, H. *et al.* Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. *BJU Int.* **115**, 3–13 (2015).

123. Torchio, M., Tagliaferri, B., Dalu, D., Colombo, F. & Danova, M. Polyneuropathic pain therapy with tapentadol in a patient with advanced castration-resistant prostate cancer: A case report. *Ital. J. Med.* **10**, 115 (2016).

124. P.-A., A. Intermittent androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Connecting the dots. *Asian J. Urol.* **4**, 208–222 (2017).

125. E.D., C. *et al.* Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens. *J. Urol.* **200**, 956–966 (2018).

126. Silverio, D. F., Sciarra, F. & D'Eramo, G. Advanced prostatic cancer: clinical and hormonal response to flutamide in patients pretreated with LHRH analogue and cyproterone acetate. *European urology* **18**, 10–5 (1990).

127. Debruyne, F. *et al.* Liarozole--a novel treatment approach for advanced prostate cancer: results of a large randomized trial versus cyproterone acetate. Liarozole Study Group. *Urology* **52**, 72–81 (1998).

128. Silverio, D. F., Sciarra, F. & D'Eramo, G. Advanced Prostatic Cancer: Clinical and Hormonal Response to Flutamide in Patients Pretreated with LHRH Analogue and Cyproterone Acetate. *European Urology* **18**, 10–15 (1990).



ANEXO 1 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVOS DA EXCLUSÃO

Estudo encontrado	Motivo da exclusão
Burchardt et al. (1972) ²⁰	Desfecho diferente do definido na pergunta PICO
Bartsch et al. (1977) ²¹	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Jacobi et al. (1979) ²²	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Pavone-Macaluso et al. (1980) ²³	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Jacobi et al. (1980) ²⁴	População diferente da definida na pergunta PICO
Spona et al. (1980) ²⁵	Desfecho diferente do definido na pergunta PICO
Pavone-Macaluso et al. (1982) ²⁶	População diferente da definida na pergunta PICO
Sander et al. (1982) ²⁷	População diferente da definida na pergunta PICO
Eaton et al. (1983) ²⁸	Desfecho diferente do definido na pergunta PICO
Schroeder (1984) ²⁹	População diferente da definida na pergunta PICO
Hoisæter et al. (1985) ³⁰	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Robinson et al. (1985) ³¹	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Bolla (1986) ³²	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
De Voogt et al. (1986) ³³	Desfecho diferente do definido na pergunta PICO
Pavone-Macaluso et al. (1986) ³⁴	População diferente da definida na pergunta PICO
Sogani et al. (1987) ³⁵	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Pavone-Macaluso et al. (1987) ³⁶	População diferente da definida na pergunta PICO



Tunn et al. (1987) ³⁷	População diferente da definida na pergunta PICO
Robinson et al. (1987) ³⁸	População diferente da definida na pergunta PICO
Debruyne et al. (1988) ³⁹	Intervenção diferente da definida na pergunta PICO
Sadow et al. (1988) ⁴⁰	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Robinson (1988) ⁴¹	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Robinson (1988b) ⁴²	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Borgmann et al. (1988) ⁴³	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
De Vooght et al. (1988) ⁴⁴	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Waxman et al. (1988) ⁴⁵	População diferente da definida na pergunta PICO
Bouffioux (1988) ⁴⁶	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Waxman (1989) ⁴⁷	População diferente da definida na pergunta PICO
Pavone-Macaluso et al. (1989) ⁴⁸	População diferente da definida na pergunta PICO
De Voogt et al. (1989) ⁴⁹	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Tunn (1989) ⁵⁰	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Di Silverio et al. (1990) ⁵¹	População diferente da definida na pergunta PICO
Di Silverio et al. (1990) ⁵²	População diferente da definida na pergunta PICO
Moffat (1990) ⁵³	População diferente da definida na pergunta PICO
De Voogt (1990) ⁵⁴	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Williams et al. (1990) ⁵⁵	População diferente da definida na pergunta PICO
Schroder (1990) ⁵⁶	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Sciarra et al. (1990) ⁵⁷	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
De Voogt et al. (1990) ⁵⁸	População diferente da definida na pergunta PICO
Ostri et al. (1991) ⁵⁹	População diferente da definida na pergunta PICO
Kennealey et al. (1991) ⁶⁰	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Jorgensen et al. (1993) ⁶¹	População diferente da definida na pergunta PICO
Bruchovsky et al. (1993) ⁶²	População diferente da definida na pergunta PICO
Klijn et al. (1993) ⁶³	População diferente da definida na pergunta PICO
Ferrari et al. (1993) ⁶⁴	População diferente da definida na pergunta PICO



Robinson (1993) ⁶⁵	População diferente da definida na pergunta PICO
Aus et al. (1994) ⁶⁶	População diferente da definida na pergunta PICO
Goldenberg et al. (1995) ⁶⁷	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Robinson et al. (1995) ⁶⁸	População diferente da definida na pergunta PICO
Jorgensen et al. (1995) ⁶⁹	Desfecho diferente do definido na pergunta PICO
Prostate Cancer Trialists Collaborative Group (1995) ⁷⁰	População diferente da definida na pergunta PICO
Goldenberg et al. (1996) ⁷¹	População diferente da definida na pergunta PICO
Thorpe et al. (1996) ⁷²	População diferente da definida na pergunta PICO
Hugosson et al. (1996) ⁷³	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Gleave et al. (1996) ⁷⁴	População diferente da definida na pergunta PICO
Tunn et al. (1996) ⁷⁵	População diferente da definida na pergunta PICO
Ferrari et al. (1996) ⁷⁶	População diferente da definida na pergunta PICO
Goldenberg et al. (1996) ⁷⁷	População diferente da definida na pergunta PICO
Hellstrom et al. (1997) ⁷⁸	Desfecho diferente do definido na pergunta PICO
Theyer et al. (1997) ⁷⁹	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Bolla et al. (1997) ⁸⁰	População diferente da definida na pergunta PICO
De Voogt et al. (1998) ⁸¹	População diferente da definida na pergunta PICO
Sella et al. (1998) ⁸²	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Denis (1998) ⁸³	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Sylvester et al. (1998) ⁸⁴	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Rabbani et al. (1998) ⁸⁵	População diferente da definida na pergunta PICO
Klotz et al. (1999) ⁸⁶	População diferente da definida na pergunta PICO
Seidenfeld et al. (1999) ⁸⁷	População diferente da definida na pergunta PICO
Prezioso et al. (1999) ⁸⁸	População diferente da definida na pergunta PICO
Bolla (1999) ⁸⁹	População diferente da definida na pergunta PICO
Chertin et al. (2000) ⁹⁰	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Prostate Cancer Trialists	População diferente da definida na pergunta PICO



Collaborative Group (2000) ⁹¹	
Green et al. (2002) ⁹²	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Bullock et al. (2002) ⁹³	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Green et al. (2002b) ⁹⁴	População diferente da definida na pergunta PICO
Parker et al. (2002) ⁹⁵	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Neymark et al. (2002) ⁹⁶	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Bolla et al. (2002) ⁹⁷	População diferente da definida na pergunta PICO
Gurina et al. (2003) ⁹⁸	População diferente da definida na pergunta PICO
Samant et al. (2003) ⁹⁹	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Klotz et al. (2003) ¹⁰⁰	População diferente da definida na pergunta PICO
Collette et al. (2003) ¹⁰¹	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Prezioso et al. (2004) ¹⁰²	População diferente da definida na pergunta PICO
Schroder et al. (2004) ¹⁰³	População diferente da definida na pergunta PICO
Green et al. (2004) ¹⁰⁴	População diferente da definida na pergunta PICO
Schroder et al. (2004b) ¹⁰⁵	População diferente da definida na pergunta PICO
Appu et al. (2005) ¹⁰⁶	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Jenkins et al. (2005) ¹⁰⁷	População diferente da definida na pergunta PICO
Sugiono et al. (2005) ¹⁰⁸	População diferente da definida na pergunta PICO
Dearnaley et al. (2005) ¹⁰⁹	Intervenção diferente da definida na pergunta PICO
Lukka et al. (2006) ¹¹⁰	População diferente da definida na pergunta PICO
Bruchovsky et al. (2006) ¹¹¹	População diferente da definida na pergunta PICO
Augustovski et al. (2006) ¹¹²	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Bruchovsky et al. (2007) ¹¹³	População diferente da definida na pergunta PICO
Bruchovsky et al. (2008) ¹¹⁴	População diferente da definida na pergunta PICO
Calais da Silva et al. (2009) ¹¹⁵	População diferente da definida na pergunta PICO
Irani et al. (2010) ¹¹⁶	Desfecho diferente do definido na pergunta PICO
Frisk et al. (2010) ¹¹⁷	Desfecho diferente do definido na pergunta PICO
Bolla et al. (2010) ¹¹⁸	População diferente da definida na pergunta PICO



Creak et al. (2013) ¹¹⁹	População diferente da definida na pergunta PICO
Verhagen et al. (2014) ¹²⁰	População diferente da definida na pergunta PICO
Calais da Silva et al. (2014) ¹²¹	População diferente da definida na pergunta PICO
Rhee et al. (2015) ¹²²	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Torchio et al. (2016) ¹²³	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Abrahamsson et al. (2017) ¹²⁴	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão
Crawford et al. (2018) ¹²⁵	Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão