

# Abiraterona para tratamento de câncer de próstata resistente à castração: evidências sobre a eficácia e segurança<sup>I</sup>

## Abiraterone for castration-resistant prostate cancer treatment: evidence of efficacy and safety

Tereza Setsuko Toma<sup>II</sup>, Andreia de Fátima Nascimento<sup>III</sup>, Sonia Isoyama Venancio<sup>IV</sup>, Patricia Nieri Martins<sup>V</sup>

### Resumo

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais frequente em homens. Aproximadamente 62% dos casos de câncer da próstata diagnosticados no mundo referem-se a homens com idades igual ou superior a 65 anos, sendo 1,6 vez mais comum em homens negros do que em brancos. O câncer de próstata pode ser considerado de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente. Há um tipo de câncer denominado câncer de próstata metastático resistente à castração para o qual tem sido utilizado um novo fármaco, o acetato de abiraterona, associado à prednisona ou prednisolona. De janeiro a outubro de 2013, a Secretaria de Estado da Saúde gastou R\$ 2.278.708,00 com abiraterona para atender 66 pacientes em ações judiciais. Este estudo foi realizado para analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança da abiraterona. A busca de artigos em várias bases de dados foi realizada em março de 2014. A seleção limitou-se a revisões sistemáticas publicadas em inglês, espanhol e português. Qualidade e rigor metodológico dos estudos selecionados foram avaliados por meio do instrumento AMSTAR, e a extração dos dados de cada estudo foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. Na análise foram consideradas apenas quatro revisões sistemáticas, cujos resultados favoreceram a abiraterona, quando comparada a prednisona apenas, com relação à sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiológica e tempo de progressão do PSA. A ocorrência de eventos adversos foi semelhante para ambos os grupos, no entanto, no grupo tratado com abiraterona houve aumento no risco de distúrbios cardíacos importantes.

**Palavras-chave:** Abiraterona; Câncer de próstata; Avaliação de tecnologias de saúde.

### Abstract

Prostate cancer is the second most common cancer in men. Approximately 62% of cases of prostate cancer diagnosed in the world refer to men aged 65 years or older. This cancer is 1.6 times more common in blacks than in white men. Prostate cancer can be considered a good prognosis if diagnosed and treated timely. There is a type of cancer called metastatic castration-resistant prostate cancer for which it has been used a new drug, abiraterone acetate in combination with prednisone or prednisolone. From January to October 2013, the Health Secretariat of Sao Paulo State spent R \$ 2,278,708.00 with abiraterone to serve 66 patients in lawsuits. This study was conducted to examine the scientific evidence on efficacy and safety of abiraterone. The search for articles in various databases was conducted in March 2014. The selection was limited to systematic reviews published in English, Spanish and Portuguese. Quality and methodological rigor of the selected studies were evaluated by the AMSTAR instrument, and the extraction of data from each study was carried out by two researchers independently. In the analysis it was considered only four systematic reviews whose results favored abiraterone compared to prednisone alone, with respect to overall survival, radiographic progression-free survival and time to PSA progression. The occurrence of adverse events was similar for both groups, but the group treated with abiraterone there was an increase in the risk of serious cardiac disorders.

**Keywords:** Abiraterone; Prostate cancer; Health technology assessment.

<sup>I</sup> O projeto recebeu apoio financeiro da Chamada REBRATS/HAOC 01/2013.

<sup>II</sup> Tereza Setsuko Toma (ttoma@isaude.sp.gov.br) é médica e diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde.

<sup>III</sup> Andreia de Fátima Nascimento (andreiagn1@gmail.com) é médica e professora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

<sup>IV</sup> Sonia Isoyama Venancio (soniav@isaude.sp.gov.br) é médica e diretora substituta do Instituto de Saúde.

<sup>V</sup> Patricia Nieri Martins (pnieri@isaude.sp.gov.br) é cirurgiã-dentista do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde.

## Introdução

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais frequente em homens. Em 2012, estimou-se a ocorrência de 60.180 casos novos no país. O único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer da próstata é a idade. Raça/etnia, histórico familiar, tipo de dieta e síndrome metabólica também têm sido relacionados à etiologia da doença. Aproximadamente 62% dos casos de câncer da próstata diagnosticados no mundo referem-se a homens com idade igual ou superior a 65 anos, sendo 1,6 vez mais comum em homens negros do que em brancos<sup>3</sup>.

Os estádios do tumor de próstata são apresentados em três categorias segundo o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos (Figura 1). A avaliação para classificação em categorias T, N e M envolve os seguintes procedimentos: exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, biópsia e exames bioquímicos (categorias T), exame físico e diagnóstico por imagem (categorias N), exame físico, diagnóstico por imagem, investigação do esqueleto e exames bioquímicos (categorias M)<sup>6,9</sup>.

O câncer de próstata pode ser considerado de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente. O tratamento deve ser individualizado, levando-se em conta idade do paciente, estágio do tumor, grau histológico, tamanho da próstata, comorbidades, expectativa de vida, anseios do paciente e recursos técnicos disponíveis. Dentre as opções para o tratamento da doença localizada (T1-T2) incluem-se a cirurgia radical, a radioterapia e a observação vigilante. Na doença localmente avançada (T3-T4) as melhores opções de tratamento incluem uma combinação de bloqueio hormonal e cirurgia radical ou radioterapia externa, ou cirurgia radical seguida de radioterapia. Na doença metastática o tratamento está baseado na supressão androgênica: orquiectomia bilateral

(tratamento padrão-ouro); análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH); estrógenos; antiandrógenos puros ou mistos (flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona)<sup>8</sup>. Há um tipo de câncer de próstata independente de andrógeno, conhecido como câncer de próstata resistente à castração (CPRC), cujo avanço no conhecimento levou nos últimos anos ao desenvolvimento de dois novos compostos: acetato de abiraterona e enzalutamida<sup>9</sup>.

O acetato de abiraterona tem sido utilizado por via oral, associado à prednisona ou prednisolona para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em homens adultos<sup>9</sup>. De acordo com a bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, em 2012, o acetato de abiraterona (nome comercial ZYTIGA<sup>TM</sup>), em combinação com prednisona ou prednisolona, é indicado para o tratamento de CPRC em duas situações: 1. Pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha da terapia de privação androgênica; 2. Pacientes que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.<sup>VI</sup>

No estado de São Paulo, segundo informação da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde<sup>VII</sup>, de janeiro a outubro de 2013, a Secretaria de Estado da Saúde gastou R\$ 2.278.708,00 com abiraterona para atender 66 pacientes (ações judiciais) e R\$ 400.765,20 para atender 10 pacientes por solicitação administrativa (mecanismo instituído pela SES-SP para dispensação de medicamentos não contemplados no componente especializado da Assistência Farmacêutica, mediante relatório médico).

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do uso de abiraterona como

<sup>VI</sup> Bula aprovada pela Anvisa em 11/05/2012, para frasco contendo 120 comprimidos de 250 mg. <http://www.janssen-cilag.com.br/bulas/zytiga%E2%84%A2>

<sup>VII</sup> Informação da Comissão de Farmacologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo recebida por Tereza S. Toma por e-mail em 18/11/2013.

**Figura 1.** Estádios do tumor de próstata segundo o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos.<sup>2,3</sup>

<b>T – Tumor Primário</b>	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (p.ex., devido ao PSA elevado)
T2	Tumor confinado à próstata
T2a	Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos
T2b	Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos
T2c	Tumor que envolve ambos os lobos
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular (uni ou bilateral)
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais)
T4	Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, ou parede pélvica
<b>N – Linfonodos Regionais</b>	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo regional
<b>M – Metástase a Distância</b>	
MX	A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância
M1a	Linfonodo(s) não regional(ais)
M1b	Osso(s)
M1c	Outra(s) localização(ões)

fármaco de segunda linha no tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRC)<sup>viii</sup>.

### Método

A pergunta de investigação, por meio do método PICO (P= população de interesse; I= intervenção, tecnologia de interesse; C= comparador, tecnologias padrão ou placebo; O= *outcome*, desfecho), foi assim definida: P= homens com câncer de próstata metastático resistente à castração; I= acetato de abiraterona associado à prednisona

<sup>viii</sup> O estudo completo está disponível em [http://www.saude.sp.gov.br/recursos/instituto-de-saude/homepage/nucleos/nucleo-de-analise-e-projetos-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude/ptcancerdeprostataeabiraterona\\_com\\_capa.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/recursos/instituto-de-saude/homepage/nucleos/nucleo-de-analise-e-projetos-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude/ptcancerdeprostataeabiraterona_com_capa.pdf)

ou prednisolona; C= placebo ou tratamento padrão após quimioterapia com docetaxel; O= sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiológica, sobrevida livre de progressão do PSA, taxa de resposta do PSA e eventos adversos.

Os critérios para elegibilidade dos estudos foram: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, informes de ATS, *guidelines* elaborados com base em revisão sistemática, publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, e com possibilidade de responder à pergunta de investigação.

A busca de artigos foi realizada em 20 e 26 de março de 2014, utilizando-se os termos MeSH “*prostatic neoplasms and abiraterone*”, nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) – e LILACS.

As etapas de busca e seleção dos estudos foram realizadas independentemente por dois pesquisadores e as diferenças de opinião decididas por consenso. Após a exclusão de artigos repetidos, outros foram excluídos por não atenderem ao PICO. O processo de seleção de artigos foi realizado inicialmente pelos títulos e resumos, seguido de leitura do texto completo quando necessário.

Cada artigo selecionado foi avaliado por dois pesquisadores, de forma independente, e as diferenças de opinião decididas por consenso. A qualidade e rigor metodológico dos estudos selecionados foram avaliados por meio do instrumento AMSTAR<sup>5</sup>.

## Resultados e discussão

A estratégia de busca identificou 65 artigos, dos quais 13 eram repetidos, três eram publicações em alemão e 41 não atendiam ao PICO. Um *guideline*, identificado no acesso ao site da *European Association of Urology*, foi incluído

posteriormente. Dessa forma, nove artigos foram analisados: seis revisões sistemáticas, um informe de ATS, e dois *guidelines* com revisão sistemática. O rigor metodológico desses estudos, avaliado pelo instrumento AMSTAR, apresentou o seguinte resultado: cinco de baixa qualidade (escore 0 a 4) e quatro de qualidade moderada (escore 5 a 8)<sup>5</sup>. Apenas os resultados das revisões de qualidade moderada foram considerados para análise.

Na revisão sistemática com meta-análise realizada por Iacovelli *et al* (2013)<sup>2</sup>, a busca bibliográfica foi limitada a artigos publicados em língua inglesa relativos a ensaios clínicos fase III. Três fármacos foram avaliados a partir de três estudos selecionados, dos quais um comparava abiraterona a placebo. A meta-análise agrupou esses três estudos sobre diferentes fármacos (cabazitaxel, enzalutamida e abiraterona) e sua conclusão foi que esses tratamentos experimentais, analisados em conjunto, diminuiriam o risco de morte em 31%. Os autores concluíram que pacientes CPRC, previamente tratados com docetaxel e baixo status de desempenho, poderiam se beneficiar com essas novas terapias.

Revisão sistemática de Seal *et al* (2013)<sup>11</sup> analisou trinta e seis estudos sobre vários fármacos, incluindo o acetato de abiraterona. Segundo os autores, devido ao desenho dos estudos identificados não houve possibilidade de comparação direta da eficácia, relato de pacientes sobre os desfechos, e segurança de novas terapias sistêmicas e direcionadas a tratamento ósseo.

Revisão sistemática com meta-análise (Zhou *et al*, 2014)<sup>12</sup> avaliou eficácia e toxicidade do acetato de abiraterona, a partir de dez estudos selecionados. As meta-análises foram realizadas com base em dados de dois ensaios fase III, envolvendo 2.283 pacientes. É importante mencionar que Zhou *et al*. assumiram *a priori* que a abiraterona pode ter magnitude de efeito diferente

dependendo da população estudada, e realizaram as meta-análises pelo modelo de efeitos aleatórios (que usualmente é mais conservador). Essa premissa pode ter sido fundamentada no fato de que um dos ensaios investigou pacientes com CPRC virgens de qualquer tratamento quimioterápico, enquanto o outro considerou apenas os pacientes com CPRC que já tinham sido tratados docetaxel (falha na resposta). Os resultados sumários das meta-análises favoreceram a abiraterona, quando comparada ao placebo/prednisona, na sobrevida global (HR=0,74; IC 95% 0,66-0,84;  $I^2=0\%$ ), sobrevida livre de progressão radiográfica (HR=0,59; IC 95% 0,48-0,74;  $I^2=76,2\%$ ) e tempo de progressão do PSA (HR=0,55; IC 95% 0,43-0,70;  $I^2=73,5\%$ ). Para os últimos dois desfechos existe evidência convincente de que o efeito da abiraterona foi diferente nas duas populações estudadas ( $P$  para o teste  $Q$  de Cochran = 0,04 e 0,052)<sup>10</sup>, pois a abiraterona se mostrou sutilmente mais eficaz no grupo de pacientes com CPRC virgens de qualquer tratamento quimioterápico. Considerando os resultados sumários e uma probabilidade de sobrevida global de 25% no grupo controle em 36 meses<sup>1</sup>, o número necessário para tratar (NNT) foi de 9 (IC 95% 7-16). Em outras palavras, comparado ao grupo controle, seria necessário tratar 9 pacientes com abiraterona para que 1 paciente a mais sobrevivesse além do período de 36 meses<sup>4</sup>.

No *guideline* da *European Association of Urology* (Mottet et al, 2014)<sup>9</sup> uma revisão sistemática foi realizada com nove estudos selecionados, dos quais três referiam-se à abiraterona. Os autores não realizaram uma síntese quantitativa desses ensaios. Concluiu-se que abiraterona é eficaz para tratamento de pacientes com CPRC após terapia com docetaxel [recomendação com nível de evidência A]. No entanto, os autores argumentaram que o sequenciamento ótimo de fármacos utilizados ainda não é conhecido, e que o custo

de cada medicamento é um grande desafio para a saúde pública.

A meta-análise de Zhou et al sugeriu que a incidência de eventos adversos relacionados com o tratamento foi semelhante entre os grupos abiraterona e placebo. Contudo, houve um aumento estatisticamente significativo (e consistente,  $I^2 = 0\%$ ) no risco de desordens cardíacas no grupo da abiraterona (RR = 1,91; IC 95% 1,23-2,98;  $P = 0,004$ ), como arritmias, insuficiência cardíaca congestiva e disfunção ventricular esquerda<sup>12</sup>. Com base nessas estimativas, o número necessário para produzir dano foi de 38 (IC 95% 18-150) pacientes. Em outras palavras, 38 pacientes precisam ser tratados com abiraterona para que um paciente venha a desenvolver alguma desordem cardiovascular. Isso significa dizer que, comparado ao placebo/prednisona, a adoção da abiraterona causa um excesso de 26 (IC 95% 7-57) pacientes com alguma desordem cardiovascular a cada 1.000 pacientes tratados. Diarreia, artralgia, retenção de líquidos ou edema, hipocalemia, hipertensão e doenças cardíacas estão entre os eventos adversos de grau 1-4, mais comuns no grupo abiraterona do que no grupo que recebeu apenas prednisona. Não houve diferença significativa quanto à fadiga, dor nas costas, náuseas, dores nas extremidades, constipação, e dor óssea entre os dois grupos.

### Recomendações

Por meio da ferramenta GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*<sup>7</sup> – observou-se que a qualidade da evidência dos estudos analisados é alta com relação ao desfecho sobrevida global e moderada para sobrevida livre de progressão radiológica, tempo para progressão do PSA e taxa de resposta do PSA. De outro lado, a qualidade da

evidência é moderada para todos os eventos adversos considerados.

Quanto à importância dos estudos analisados considerou-se crítico o desfecho sobrevida global, assim como as doenças cardíacas graus 3 e 4, o edema ou retenção hídrica, a hipocalcemia e a hipertensão arterial. O maior risco de incidência de eventos cardíacos graus 3 e 4, de hipertensão e distúrbios hidroeletrólíticos, com possível risco de morte e necessidade de intervenções urgentes deve ser levado em conta na opção de uso de abiraterona. Enquanto hipertensão, hipocalcemia e retenção hídrica são condições passíveis de intervenções relativamente simples e eficazes, desde que oportunas, alguns eventos cardíacos, como doença isquêmica cardíaca, infarto do miocárdio, taquiarritmias ventriculares e insuficiência cardíaca, demandam intervenções complexas, dificilmente seguras e exequíveis em pacientes já debilitados pela neoplasia avançada de próstata e efeitos colaterais dos tratamentos recebidos.

Dessa forma, poderia ser recomendado o uso de abiraterona combinado com prednisona como tratamento de segunda linha para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, antes ou após o uso de docetaxel ou outra medicação antiandrogênica. Para situações em que existam metástases viscerais ou comorbidades, tais como hipertensão, doença hepática ou cardíaca e disfunção pituitária ou adrenal, não há evidências de eficácia da abiraterona, sendo necessária a realização de estudos voltados para estas populações específicas. Considerando-se os riscos e benefícios, a conclusão deste estudo é que há uma força de recomendação fraca a favor da abiraterona.

Os resultados deste estudo foram apresentados ao Comitê de Oncologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, que recomendou a realização de uma avaliação econômica e posterior submissão à Comissão Nacional de

Incorporação de Tecnologias de Saúde no SUS – CONITEC. No entanto, o relatório “Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do adenocarcinoma de próstata”, elaborado pela CONITEC, e que esteve sob consulta pública, recomenda aguardar resultados de estudos mais consistentes que justifiquem o uso da abiraterona.<sup>IX</sup>

**Agradecimentos a:** Ricardo Paranhos Pires Moreira, ex-coordenador da Comissão de Farmacologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, pelas informações sobre dispensa de abiraterona; Tiago da Veiga Pereira, coordenador da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, pela revisão do parecer técnico-científico; e Valéria de Vilhena Lombardi, bibliotecária da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio na obtenção de artigos completos.

**Colaboradores:** Tereza Setsuko Toma coordenou o estudo, participou de todas as etapas e redigiu este artigo; Andreia de Fátima Nascimento participou de todas as etapas e contribuiu para a redação do artigo; Sonia Isoyama Venâncio e Patricia Nieri Martins participaram das etapas de seleção e análise.

**Conflitos de interesse:** As autoras declaram não haver conflitos de interesse que possam ter influenciado na realização do estudo.

#### Referências bibliográficas

1. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):671-7.

<sup>IX</sup> Consulta pública 30/10 a 18/11/2015 disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT\\_Adenocarcinomadepróstata\\_CR.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT_Adenocarcinomadepróstata_CR.pdf)

2. Iacovelli R, Altavilla A, Procopio G, et al. Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013;16(4):323-7.
3. INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2011. 118 p. [acesso em 23 nov 2015]. Disponível em: [http://portal.saude.sp.gov.br/resources/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas\\_incidencia\\_cancer\\_2012.pdf](http://portal.saude.sp.gov.br/resources/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas_incidencia_cancer_2012.pdf)
4. Lemos ML. NNT for studies with long-term follow-up. *CMAJ.* 2005;172(5):613-5; author reply. [acesso em 23 nov 2015]. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/content/172/5/613.2.full.pdf+html>
5. Martel G, Duhaime S, Barkun JS, et al. The quality of research synthesis in surgery: the case of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Syst Rev.* 2012;1:14. [acesso em 23 nov 2015]. Disponível em: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/pdf/2046-4053-1-14.pdf>
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p. [acesso em 23 nov 2015]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/tnm2.pdf>
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 80 p. [acesso em 23 nov 2015]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_parecer\\_tecnico.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico.pdf)
8. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância – Conprev. Câncer da próstata: consenso – Rio de Janeiro: INCA, 2002. 20p. [acesso em 23 nov 2015]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual\\_prostata.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_prostata.pdf)
9. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* 2014. 172p. [acesso em 23 nov 2014]. Disponível em: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer\\_LRV3.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer_LRV3.pdf)
10. Pereira TV, Patsopoulos NA, Salanti G, Ioannidis JP: Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. *Res Synth Methods* 2010, 1:149-161.
11. Seal BS, Asche CV, Puto K, Allen PD. Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): a systematic literature review. *Value Health.* 2013;16(5):872-90.
12. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Xia J, Li B. Abiraterone for Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(3):1313-20. [acesso em 23 nov 2015]. Disponível em: [http://www.apocpcontrol.org/paper\\_file/issue\\_abs/Volume15\\_No3/1313-1320%2012.13%20Zhirui%20Zhou.pdf](http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume15_No3/1313-1320%2012.13%20Zhirui%20Zhou.pdf)