



# **Bloqueio androgênico intermitente *versus* contínuo no câncer da próstata**

Otávio Clark - CRM-SP: 84.863

Tobias Engel Ayer Botrel - CRM-MG: 38.303

Rodolfo Borges dos Reis - CRM-SP: 67.294

Antônio Carlos Lima Pompeo - CRM-SP: 15.100

Ubirajara Ferreira - CRM-SP: 36.963

Marcus V. Sadi - CRM-SP: 37.913

Francisco Flávio Horta Bretas - CRM-MG: 14.260



<b>Introdução.....</b>	<b>5</b>
<b>Perguntas Respostadas .....</b>	<b>6</b>
<b>Métodos.....</b>	<b>7</b>
<b>Existe indicação de bloqueio androgênico intermitente para os pacientes com recidiva bioquímica após tratamento radical curativo? Se sim, o mesmo é superior ao bloqueio androgênico contínuo? .....</b>	<b>9</b>
<b>Existe indicação de bloqueio androgênico intermitente para os pacientes com recidiva bioquímica após tratamento radioterápico com intenção curativa? Se sim, o mesmo é superior ao bloqueio androgênico contínuo? .....</b>	<b>12</b>
<b>Quando introduzir e como fazer o bloqueio androgênico intermitente nos pacientes portadores de câncer da próstata metastático? .....</b>	<b>14</b>
<b>Existe superioridade do bloqueio androgênico contínuo comparado com o bloqueio androgênico intermitente nos pacientes com câncer da próstata metastático?.....</b>	<b>17</b>
<b>Autores .....</b>	<b>22</b>

Caro colega, visite nossa homepage  
[www.CoBEU.com.br](http://www.CoBEU.com.br)

### **Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)**

**Marcus V. Sadi [TiSBU] - Presidente - CRM-SP: 37.913**

**Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU] - Secretário - CRM-MG: 14.260**

**Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU] - CRM-SP: 15.100**

**Otávio Clark [Oncologista] - CRM-SP: 84.863**

**Rodolfo Borges dos Reis [TiSBU] - CRM-SP: 67.294**

**Tobias Engel Ayer Botrel [Oncologista] - CRM-MG: 38.303**

**Ubirajara Ferreira [TiSBU] - CRM-SP: 36.963**

Nos pacientes portadores de tumores localmente avançados, recorrentes ou metastáticos, os objetivos da terapêutica são: prolongar a sobrevida, retardar a progressão e preservar a qualidade de vida.

O Bloqueio Androgênico (BA) constitui-se, na maioria das vezes, no tratamento de primeira linha para estes casos. Entretanto, os efeitos deletérios da ablação androgênica contínua são amplamente conhecidos e relacionados com a deterioração da qualidade de vida.

Os sintomas mais frequentes resultantes do BA incluem: disfunção sexual, fadiga, anemia, diminuição de massa muscular e óssea, depressão, alteração do metabolismo lipídico, disfunção cognitiva e de-

envolvimento ou piora de síndrome metabólica.<sup>1,2</sup>

A piora da qualidade de vida resultante do binômio “doença-tratamento”, aliada aos custos deste último e dos efeitos secundários do BA, motivaram a abordagem intermitente da terapia hormonal.

A 28ª reunião do CoBEU teve por objetivo realizar uma revisão crítica sobre o papel do bloqueio androgênico intermitente (BAI) no tratamento do câncer da próstata. Foram elaboradas quatro questões com os principais pontos referentes ao tema. As mesmas foram respondidas com dados disponíveis na literatura seguindo os critérios da “medicina baseada em evidências”.

## PERGUNTAS RESPONDIDAS

---

1. Existe indicação de bloqueio androgênico intermitente para os pacientes com recidiva bioquímica após tratamento radical curativo? Se sim, o mesmo é superior ao bloqueio androgênico contínuo?
2. Existe indicação de bloqueio androgênico intermitente para os pacientes com recidiva bioquímica após tratamento radioterápico com intenção curativa? Se sim, o mesmo é superior ao bloqueio androgênico contínuo?
3. Quando introduzir e como fazer o bloqueio androgênico intermitente nos pacientes portadores de câncer da próstata metastático?
4. Existe superioridade do bloqueio androgênico contínuo comparado com o bloqueio androgênico intermitente nos pacientes com câncer da próstata metastático?

Como de hábito nos trabalhos do CoBEU, uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, CENTRAL e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequados para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente meta-análises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam foi permitido o uso de outros desenhos.

Mais de 3.000 referências foram recuperadas pelas estratégias de busca. Destas, 127 foram incluídas no texto final.

Para cada questão foi elaborado previamente um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões.

Durante o encontro cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho, o qual foi discutido entre os membros, que fizeram as modificações que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros. Com base na qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel.

Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do *Centre for Evidence Based Medicine* de Oxford<sup>3</sup>, reproduzida nas tabelas, com o correspondente grau de recomendação (GR) proposto pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrito previamente.<sup>4</sup> Para as questões de diagnóstico, foram utilizadas a classificação e os graus de recomendação do *Centre for Evidence Based Medicine* de Oxford<sup>3</sup> (Tabelas 1 e 2). O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não.

Este e os outros trabalhos do CoBEU podem ser vistos na home page [www.evidencias.com.br](http://www.evidencias.com.br)

O CoBEU pode ser contatado pelo e-mail [cobeu@evidencias.com.br](mailto:cobeu@evidencias.com.br).

Críticas e sugestões são muito bem-vindas.

Apesar de contarmos com o apoio da indústria farmacêutica, esta não teve qualquer influência sobre as informações apresentadas, na discussão nem na redação do texto, formal ou informal.

**Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB**

NE	Desenho de Estudo	Grau de recomendação da AMB
1	MA ou RCT com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises
2	RCT com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises
3	Prospectivos	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados
4	Retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos
5	Relatos de casos e opiniões	C - Relatos e séries de casos clínicos D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas

**Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de diagnóstico**

NE	Desenho de Estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia ou ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado	A
2	Revisão sistemática de estudos de coorte ou ao menos um estudo comparativo duplo-cego	B
3	Estudos de acurácia onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes	B
4	Estudos de acurácia onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas	D



## EXISTE INDICAÇÃO DE BLOQUEIO ANDROGÊNICO INTERMITENTE PARA OS PACIENTES COM RECIDIVA BIOQUÍMICA APÓS TRATAMENTO RADICAL CURATIVO? SE SIM, O MESMO É SUPERIOR AO BLOQUEIO ANDROGÊNICO CONTÍNUO?

O BAI pode constituir-se numa alternativa aceitável em comparação com o BA contínuo (BAC). A premissa para isto reside no fato de que devido à interrupção do tratamento os pacientes podem apresentar diminuição dos efeitos adversos da terapia hormonal, além da redução dos custos.

Modelos experimentais demonstraram que a reexposição intermitente aos andrógenos, após a castração inicial, permite aumentar o período de sensibilidade ao bloqueio hormonal da neoplasia prostática.

Um estudo experimental avaliou o efeito da supressão androgênica intermitente em camundongos Shionogi portadores de neoplasia prostática.<sup>5</sup> Nesse estudo foram implantados fragmentos de tumor prostático andrógeno-dependente no subcutâneo dos ratos. Quando o tumor atingia cerca de 3 gramas o roedor era castrado e observava-se a regressão da massa tumoral, por apoptose, e o escape posterior observado pelo crescimento da massa tumoral. Nesta fase, quando o tumor atingia 1 grama, o mesmo era ressecado e implantado em outro rato com níveis hormonais normais. O modelo se repetia até que o tumor se tornasse resistente à castração. Os autores observaram serem necessários em média cinco ciclos para que a resposta tumoral à castração desaparecesse.<sup>5</sup>

Até o momento não existe tratamento de consenso para os pacientes portadores de câncer prostático (CaP) que apresentam recidiva bioquímica precoce (RB) após o tratamento com intenção curativa. Alguns tumores, por apresentarem uma população de células heterogênea nesta fase da doença, podem ter uma evolução lenta, enquanto outros podem progredir rapidamente e evoluir ao óbito. Neste ce-

nário, quando o bloqueio hormonal está indicado, é importante a definição sobre a utilidade do BAI.

Um estudo prospectivo analisou 72 pacientes tratados com BA devido a RB.<sup>6</sup> Cinquenta e cinco pacientes (16 com linfonodos positivos) apresentaram a recidiva após a prostatectomia radical (PR) e 17 após o tratamento radioterápico (RT). Iniciou-se o BAI quando o PSA atingiu valor médio de 5,0 ng/mL. O esquema escolhido para a realização do BA foi a utilização de análogo de LHRH associado ao antiandrógeno (AA) por 9 meses. A maioria do pacientes atingiu nadir de PSA inferior a 0,1 ng/mL, quando então o BA foi interrompido. Os pacientes foram seguidos mensalmente com dosagens séricas do PSA. Arbitrariamente um novo ciclo de BA foi iniciado quando o PSA atingiu o valor de 1 ng/mL. A duração do ciclo foi de 9 meses. Os critérios de parada e reintrodução do BA foram mantidos até o desenvolvimento de câncer de próstata refratário a castração (CPRC).

O CPRC foi definido por duas elevações consecutivas do PSA, na vigência do BA, estando o paciente com níveis séricos de testosterona compatíveis com a castração.

A duração média do primeiro intervalo sem tratamento foi de 41 semanas. Após o 1º ciclo, o tempo médio para o aparecimento de doença refratária à castração foi de 2,9 anos, e para o óbito, de 3,7 anos.

Embora o estudo seja prospectivo, o pequeno número de pacientes, a falta de um braço comparativo com o BAC e a análise conjunta dos dados de pacientes submetidos a RT e a PR não permitem conclusões sobre qual a melhor abordagem nesses casos. Os autores concluíram, através da análise mul-

tivariada, que um primeiro intervalo de tratamento > 40 semanas foi associado a maior tempo para o desenvolvimento de CPRC ( $p = 0,03$ ) e consequentemente para o óbito ( $p = 0,04$ ). NE3.<sup>6</sup>

Achados semelhantes foram relatados em outro estudo prospectivo com 84 pacientes prostatectomizados e submetidos a BAI.<sup>7</sup> O BA foi interrompido ao se atingir valores de PSA inferiores a 1 ng/mL. O seguimento médio foi de  $88 \pm 16$  meses. Trinta por cento dos pacientes desenvolveram CPRC e 14% progressão clínica durante o estudo. A análise univariada e multivariada revelou que os casos nos quais o nadir do PSA foi inferior a 0,1 ng/mL e o intervalo livre de tratamento, após o 1º ciclo, superior a 48 semanas, apresentaram risco três vezes menor ( $p < 0,001$ ) de desenvolver CPRC ou progressão clínica, quando comparados aos pacientes que não atingiram esses parâmetros (PSA nadir > 0,4 ng/mL e intervalo sem tratamento  $\leq 24$  meses). Os autores concluíram que esses critérios poderiam identificar o grupo de pacientes com prognóstico mais favorável que potencialmente se beneficiariam do BAI. NE3.<sup>7</sup>

Foi publicada uma série de casos com apenas 34 pacientes não randomizados, dos quais 17 apresentavam PSA indetectável após a PR.<sup>8</sup> NE4.

Os pacientes foram submetidos ao BAI e a seguimento médio de 4 anos. O critério para a reintrodução da hormonoterapia foi o valor sérico do PSA > 0,4 ng/mL. Setenta e cinco por cento dos pacientes com escore de Gleason (GS)  $\geq 8$  não responderam ao BAI e desenvolveram doença metastática e/ou recidiva local durante o período do estudo. Os autores concluíram que o escore de Gleason foi o fator mais importante relacionado à pior resposta terapêutica com a intermitência.<sup>8</sup>

Um estudo europeu fase III prospectivo e randomizado comparou o uso do BAI com o BAC nos pacientes com RB pós-PR. Foram avaliados 167 pacientes. Caso após seis meses de BA os valores

do PSA fossem inferiores a 0,5 ng/mL, os pacientes eram randomizados para suspender ou não a terapia hormonal. O critério adotado para a reintrodução do BA foi quando o PSA atingia valores superiores a 3 ng/mL.

O BA foi interrompido e mantido em 84 e 83 pacientes, respectivamente. O período médio sem tratamento no grupo submetido ao BAI foi de 368 dias (1º ciclo) e de 171 dias (2º ciclo). A recuperação da testosterona a níveis normais ocorreu em 89% e 59% dos pacientes após o 1º e 2º ciclos, respectivamente. Observou-se diminuição de flogachos de  $46 \pm 40$  dias para  $23 \pm 28$  dias no grupo submetido ao BAI ( $p < 0,001$ ). Quanto ao desenvolvimento de CPRC, não foi detectada diferença entre os grupos. NE2.

Os autores concluíram que o BAI é opção atraente para os pacientes com RB pós-PR. Pois apesar da ausência de vantagem do BAC em relação ao BAI no que se refere ao intervalo até o desenvolvimento do CPRC, os pacientes em vigência de BAI apresentaram melhor qualidade de vida e recuperação dos níveis de testosterona nos períodos de intervalo do tratamento.<sup>9-11</sup>

Outros autores sugerem que o BAI deve ser a primeira escolha para a maioria dos pacientes com RB e indicação de terapia hormonal pós-tratamento com intenção curativa. Para esses investigadores, o PSA nadir durante o tratamento foi considerado um preditor da resposta. Uma abordagem prática seria a reavaliação dos pacientes, através da dosagem do PSA, ao final do ciclo inicial (período de indução). Os pacientes com PSA indetectável seriam candidatos ao BAI; caso o período sem tratamento fosse muito curto devido à rápida elevação do PSA, a hormonoterapia contínua deveria ser reintroduzida e mantida. Não seriam inicialmente candidatos ao BAI os pacientes prostatectomizados com tumores locorregionais volumosos e com PSA em elevação rápida (> 5,0 ng/mL/mês).<sup>12</sup> Mesmo pacientes com

doença metastática mínima para linfonodos poderiam beneficiar-se desta abordagem terapêutica, especialmente os portadores de comorbidades significativas (risco de óbito não relacionado ao CaP e potencializado pelo BAC).<sup>13</sup>

Uma revisão sistemática com meta-análise (MA) recente incluiu 9 estudos e comparou os resultados do BAI e do BAC em 5.019 pacientes em três situações clínicas distintas:<sup>14</sup>

- Pacientes com RB pós-tratamento curativo.
- Pacientes portadores de doença localmente avançada.
- Pacientes portadores de doença metastática.

Não foi encontrada diferença significativa em relação à sobrevida global, câncer-específica ou o tempo de progressão para doença refratária à castração entre as duas modalidades terapêuticas. Embora não tenha sido demonstrada a superioridade do BAI em retardar a progressão à fase de CPRC, conforme alguns estudos anteriores demonstraram, foi comprovada a eficácia da terapia intermitente devido à ausência de diferença em relação à sobrevida e a menor necessidade do uso de medicação. Em relação à qualidade de vida (QOL), 6 dos 9 estudos incluíram questionários de QOL. O grupo em vigência do BAI revelou menor incidência de efeitos colaterais, como disfunção sexual, fogachos e adinamia. Os autores concluíram que existem evidências suficientes para recomendar a substituição

do BAC pelo BAI no tratamento dos pacientes com RB pós-tratamento curativo, portadores de doença localmente avançada ou metastática.<sup>14</sup>



Uma crítica desta MA refere-se ao fato de que somente quatro dos nove estudos contribuíram para a análise de sobrevida global e três para sobrevida câncer-específica. Além disso, houve heterogeneidade estatística significativa nas análises de tempo para progressão de doença ( $I^2 = 74\%$ ) e sobrevida câncer-específica ( $I^2 = 62\%$ ). Esse teste estatístico estabelece até que ponto os estudos são semelhantes para poderem ser combinados em uma MA.

Considera-se  $I^2$  aceitável até 25%.<sup>15,16</sup>

Neste caso, a heterogeneidade foi elevada, indicando que os estudos são tão diferentes entre si que talvez não deveriam ser combinados em uma MA, o que limita conclusões em relação a esses dois parâmetros.

## EXISTE INDICAÇÃO DE BLOQUEIO ANDROGÊNICO INTERMITENTE PARA OS PACIENTES COM RECIDIVA BIOQUÍMICA APÓS TRATAMENTO RADIOTERÁPICO COM INTENÇÃO CURATIVA? SE SIM, O MESMO É SUPERIOR AO BLOQUEIO ANDROGÊNICO CONTÍNUO?

Existe somente um estudo fase 3 (estudo Pr.7) que selecionou exclusivamente pacientes com elevação do PSA após radioterapia e sem a presença de metástases.<sup>17,18</sup> O intuito dos autores foi verificar a não inferioridade do BAI comparado com o BAC nessa amostra de pacientes.

Foram selecionados 1.386 pacientes portadores de câncer de próstata tratados por RTX com intenção curativa ou de salvamento devido a RB após a PR. O tratamento radioterápico não poderia ter sido realizado há mais de um ano antes da inclusão no estudo. Outros importantes critérios de inclusão foram expectativa de vida superior a cinco anos, nível sérico de testosterona dentro dos limites da normalidade e valor sérico do PSA não inferior a 3 ng/ml.

O esquema de tratamento foi semelhante para ambos os grupos durante os primeiros oito meses. Todos os pacientes iniciaram o BA utilizando análogo de LHRH (todos os sais foram aceitos) associado a um antiandrógeno não esteroideal por um período mínimo de 4 semanas. Após este período de indução os pacientes com nível sérico de PSA < 4 ng/mL e sem evidência de progressão clínica foram selecionados para a randomização (1:1). O Grupo 1 foi composto por 690 pacientes que receberam BAI e o Grupo 2 foi composto por 696 pacientes que receberam BAC. O grupo com BAC manteve o LHRH ou foi submetido à castração cirúrgica, enquanto o tratamento foi suspenso no grupo selecionado para a intermitência. Neste grupo, o PSA foi monitorado a cada dois meses e o tratamento com LHRH reintroduzido quando o PSA atingiu o valor de 10 ng/mL (critério empírico).

O objetivo primário foi a sobrevida global. O desenho do estudo assumiu que após 7 anos de seguimento, caso houvesse uma diferença na mortalidade inferior a 8% [HR: 1,25], seria declarada não inferioridade entre os grupos.

Não houve diferença de sobrevida global entre os dois grupos. A sobrevida mediana do grupo com BAI foi de 8,8 anos e do grupo com BAC foi de 9,1 anos (HR: 1,02; 95% IC, 0,86–1,21). O tempo médio de tratamento no grupo submetido ao BAI foi de 15,4 meses (8 a 23 meses), enquanto no grupo tratado com BAC foi de 44 meses (20 a 75 meses). Apesar de estarem sob medição por períodos mais curtos, somente 35% dos pacientes no grupo com BAI apresentaram retorno aos níveis normais da testosterona. Houve melhora nos escores de qualidade de vida em relação à presença de fogachos, desejo sexual e sintomas miccionais ( $p < 0,001$ ). Entretanto, nos demais domínios não foi detectada diferença estatisticamente significativa.

O número máximo de ciclos sem tratamento foi 9 (maioria até 7), sendo que 95% dos pacientes randomizados para a intermitência participaram do primeiro ciclo, 58% do segundo e 32% do terceiro. O intervalo de tempo mediano do período sem medicação foi de 20,1 meses no primeiro ciclo, 13,2 meses no segundo, 9 meses no terceiro e entre 4 e 5 meses para os demais.

Após 7 anos de seguimento, o desenvolvimento de CPRC ocorreu em 202 casos (29,2%) no grupo com BAI e em 243 casos (34,9%) no grupo com BAC (HR: 0,81; 95% IC, 0,68–0,98;  $p = 0,03$ ).

O risco de morte pela doença, após 7 anos, foi de 18% para o grupo com BAI e de 15% para o BAC (HR: 1,23; 95% IC, 0,94–1,60;  $p = 0,13$ ), confirmando a hipótese de não inferioridade do BAI em relação ao BAC nesta situação clínica específica. NE1.<sup>17</sup>

Um estudo retrospectivo, da Universidade Johns Hopkins, avaliou 96 pacientes submetidos a PR ou RTX, com intenção de cura, que apresentaram RB e foram tratados com BAI.<sup>17</sup> Três fatores prognósticos independentes associados à progressão bioquímica ou ao aparecimento de lesões ósseas foram identificados:

- O tempo de duplicação do PSA  $< 6$  meses antes do tratamento ( $> 6$  versus  $< 6$  meses; HR: 2,17;  $p = 0,047$ );
- O tempo de duplicação do PSA  $< 3$  meses depois do início do tratamento ( $> 3$  versus  $< 3$  meses; HR: 2,4;  $p = 0,05$ );
- O nadir do PSA  $> 0,1$  ng/ml durante o primeiro ciclo de tratamento ( $< 0,1$  versus  $> 0,1$  ng/ml; HR: 4,7;  $p = 0,0019$ ).

Outros fatores que não foram associados à progressão da doença foram: idade, Escore de Gleason do tumor primário ( $< 8$  versus  $> 8$ ), tratamento do tumor primário (radioterapia versus prostatectomia), valor do PSA antes do início do BA e tempo do intervalo fora do tratamento durante o BAI. NE4.<sup>19</sup>

Entretanto, um estudo prospectivo fase 2 com amostra de 72 pacientes portadores de RB após PR ou RTX demonstrou que o intervalo de tempo “fora de tratamento” inferior a 10 meses foi fator prognóstico independente para desenvolvimento de CPRC.<sup>6</sup>

## Conclusão

Nos pacientes não metastáticos com elevação do PSA após o tratamento radioterápico com intenção curadora, o emprego do BAI não resultou em sobrevida global inferior aos pacientes tratados com BAC. Embora o retorno dos níveis normais de testosterona só ocorra em cerca de 1/3 dos pacientes, parece existir benefício em relação à qualidade de vida.

## QUANDO INTRODUZIR E COMO FAZER O BLOQUEIO ANDROGÊNICO INTERMITENTE NOS PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DA PRÓSTATA METASTÁTICO?

Não existem dados na literatura que definam com segurança a duração do período de indução do BA e os valores do PSA e testosterona que possam servir de parâmetros seguros para a interrupção e reintrodução do mesmo.

Após dois anos de bloqueio contínuo, cerca de 50% dos pacientes não apresentarão aumento dos níveis séricos de testosterona com a suspensão do mesmo; logo, se planejamos fazer uso da terapia intermitente, o período de indução não deverá exceder dois anos. Períodos de indução de 8-9 meses têm sido utilizados com frequência por diversas instituições, embora alguns estudos tenham realizado esta fase por períodos inferiores sem prejuízo da sobrevida global. Entretanto, até o momento o período ideal da fase de indução não foi ainda determinado.

A maioria dos estudos fase 3 (Tabela 3) utilizou valores de PSA < 4 ng/mL como critério para a interrupção do BA após o período de indução. Já a reintrodução da terapia ablativa hormonal foi indicada, na maioria dos estudos, quando o PSA atingiu valores entre 10 e 20 ng/mL.

Uma meta-análise de estudos fase 2 demonstrou melhora da sobrevida quando o bloqueio foi reintroduzido com valores de PSA inferiores a 15 ng/mL.<sup>20</sup> Outros autores sugerem que pacientes portadores de massa tumoral grande, tempo de duplicação do PSA < 9 meses e valores de PSA > 100 ng/mL não seriam bons candidatos para o BAI.<sup>21,22</sup>

Na prática clínica, parâmetros bioquímicos observados durante a fase de indução inicial do tratamento hormonal podem fornecer importantes informações quanto à seleção de pacientes para o BAI; entretanto, muitas destas informações foram obtidas em estudos fase 2 e não abordados de maneira específica pelos estudos fase 3.

O emprego de análogos de LHRH com bloqueio periférico para prevenção do *flare* é a terapêutica inicial comumente adotada (Tabela 3). Porém, o papel do bloqueio androgênico máximo e a necessidade de prevenção do *flare* no cenário da terapia intermitente ainda não estão definidos.

A tabela 3 sumariza os principais estudos fase 3 publicados utilizando-se o BAI.



**Tabela 3. Métodos e resultados dos estudos fase 3 comparando o bloqueio androgênico intermitente com o bloqueio androgênico contínuo**

Referência	Pacientes (n)	Situação clínica da doença	PSA		Indução	Tratamento	Resultado
			Parada	Reinício			
De Leval 2002 <sup>23</sup>	68	Avançada (T3-4, N+, M1 (40%), recidiva pós prostatectomia radical)	≤ 4	≥ 10	3-6 meses de acetato de goserrelina + flutamida	Acetato de goserrelina + flutamida	Sem ≠ na mediana da SLP, < CPRC no braço intermitente
Miller 2007 <sup>13</sup>	335	N+, M1	≤ 4 ou > 90% de redução do valor inicial	-	6 meses de acetato de goserrelina + bicalutamida	Acetato de goserrelina + bicalutamida	SG similar/ sem melhora significativa na SLP/ melhora significativa da QV
Tunn 2012 <sup>9-11</sup> (EC507 Trial)	167	Aumento da PSA > 1 ng/mL pós-PR	< 0,5 sem sinal clínico de progressão	> 3 ou progressão ou progressão clínica	3 meses de acetato de leuprolida, prevenção do "flare" com acetato de ciproterona	Acetato de leuprolida, prevenção do "flare" com acetato de ciproterona	SLP similar melhora da QV e menor incidência de "Hot Flashes" no braço de intermitência
Salonen 2012/2013 <sup>24, 25</sup> (FinnProstate Trial VII)	554	Localmente avançado com PSA > 20 ou M1 com qualquer valor de PSA	< 10 ou queda > 50% se o PSA inicial era inferior a 20	> 20 ou acima do nadir	6 meses de acetato de goserrelina, prevenção do "flare" com acetato de ciproterona	6 meses de acetato de goserrelina, prevenção do "flare" com acetato de ciproterona	Melhora da QV com bloqueio intermitente, sem ≠ em relação aos efeitos adversos
Verhagen 2008/2013 <sup>26, 27</sup>	366	M1	Resposta boa ou moderada	Progressão clínica ou do PSA	Acetato de ciproterona 100 mg 3x/dia, por 3-6 meses	Acetato de ciproterona 100 mg 3x/dia, por 3-6 meses	Somente dados sobre a QV
Calais da Silva 2009/2011 <sup>28, 29</sup> (SEUG Trial)	626	Localmente avançado e metastático	< 4 ou com queda de ao menos 80% após a indução do BA	Sintomas e PSA > 10; aumento > 20% do nadir no grupo que iniciou a intermitência devido a queda > 80% do valor inicial do PSA	3 meses de análogo LHRH + acetato de ciproterona	Análogo LHRH + acetato de ciproterona	Sem ≠ na SG, melhora na função sexual
Mottet 2012 <sup>30</sup> (TAP 22 Trial)	173	M1 (ÓSSEA)	< 4	≥ 10 ou progressão clínica sintomática	Acetato de leuprolida + flutamida	Acetato de leuprolida + flutamida	Sem ≠ em relação a QV, SLP E SG

continuação tabela 1→

Crook 2012 <sup>17,18</sup> (CIC-CTG PR.7 Trial)	1365	Recorrência bioquímica pós-RTX	Normalizado	> 10	8 meses de análogo de LHRH + ao menos 4 meses de anti-androgênio não esteroidal; ou orquiectomia	Vários análogos de LHRH + anti-androgênio não esteroidal	Sem ≠ em relação a SG e SLP; melhora da QV
Hussain 2013 <sup>31,32</sup> (SWOG 9346 Trial)	1345	M1, PSA>5	≤ 4	≥ 20 ou progressão clínica	7 meses de análogo de LHRH + anti-androgênio não esteroidal	Acetato de goserrelina + bicalutamida	Dados da SG inconclusiva (HR: 1.09), BAI inferior nos pacientes portadores de doença metastática mínima
Silva 2013 <sup>33</sup> (SEUG 9901 Trial)	1045 918 incluídos	cT3- cT4 M0 e M1	≥ 4 e ≤ 100	Aumento de 20% do valor PSA em 2 dosagens consecutivas, ou progressão clínica, ou piora de estado geral	Triptorrelina + acetato de ciproterona, 200 mg/dia	Triptorrelina + acetato de ciproterona 200 mg/dia (contínuo); acetato de ciproterona 300 mg/dia (intermitente)	Não inferioridade em relação a SG e melhor atividade sexual



## EXISTE SUPERIORIDADE DO BLOQUEIO ANDROGÊNICO CONTÍNUO COMPARADO COM O BLOQUEIO ANDROGÊNICO INTERMITENTE NOS PACIENTES COM CÂNCER DA PRÓSTATA METASTÁTICO?

Existem poucos estudos fase 3 que avaliaram a efetividade do BAI no câncer da próstata localmente avançado e/ou metastático.<sup>12</sup>

O CoBEU realizou uma revisão sistemática com meta-análise de 11 estudos randomizados comparando o uso do BAI *versus* BAC. Foram incluídos 4.832 pacientes, os quais apresentavam doença localmente avançada e/ou metastática.<sup>13,23-32,34-37</sup>

Na maioria dos estudos, o período de indução do BA variou de 3-6 meses e as drogas de escolha foram os análogos de LHRH associados ao antiandrogênicos periféricos para a prevenção do *flare* (hiperestimulação androgênica).

Nos trabalhos analisados, os pacientes que apresentaram boa resposta à ablação hormonal após o período de indução (PSA < 4 ng/mL ou queda do PSA  $\leq$  80-90% do valor inicial) foram selecionados para a randomização entre o BAI e o BAC. A monitorização do PSA ocorreu em intervalos de 2 a 3 meses e o BA foi reinstituído, no grupo submetido a intermitência, baseado na cinética do PSA (aumento superior a 50% do valor inicial ou valores absolutos que variaram de 3 a 20 ng/mL) ou progressão clínica da doença.

Os critérios para definir o tempo para progressão de doença ou tempo para desenvolvimento de CPRC foram variados, o que limitou a análise agrupada dos dados para estes eventos.

Os resultados de sobrevida global foram extraídos de 7 estudos, e os relacionados à sobrevida câncer-

-específica extraídos de 5 estudos. Na análise agrupada, tanto a sobrevida global (HR = 1,02; IC 95% 0,95–1,10; p = 0,59 - figura 1) quanto a sobrevida câncer-específica (HR = 0,99; IC 95% 0,85–1,16; p = 0,94 - figura 2) foram semelhantes.

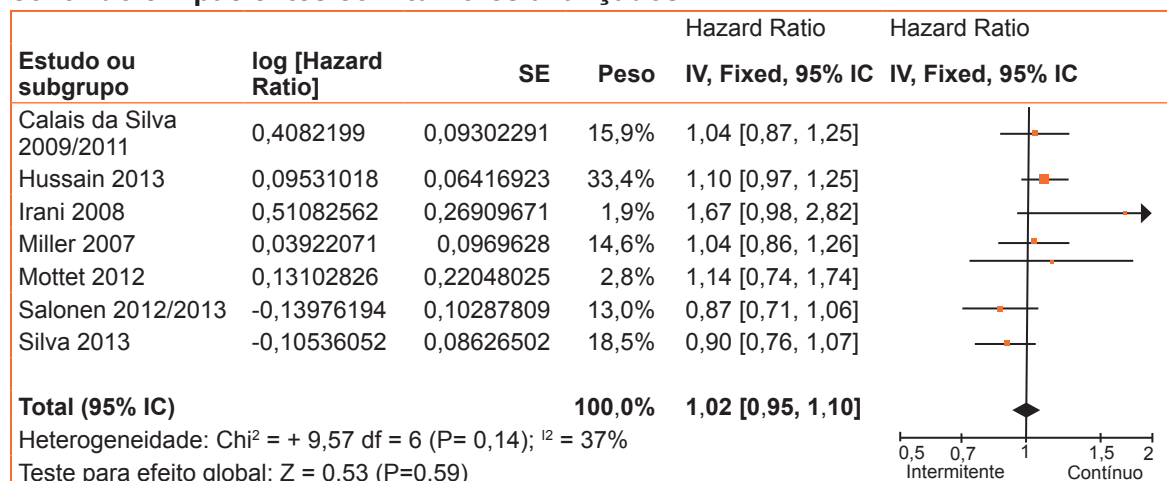
Os pacientes tratados com a modalidade intermitente experimentaram efeitos adversos em menor intensidade, sobretudo com relação a atividade sexual nos períodos sem vigência de tratamento.



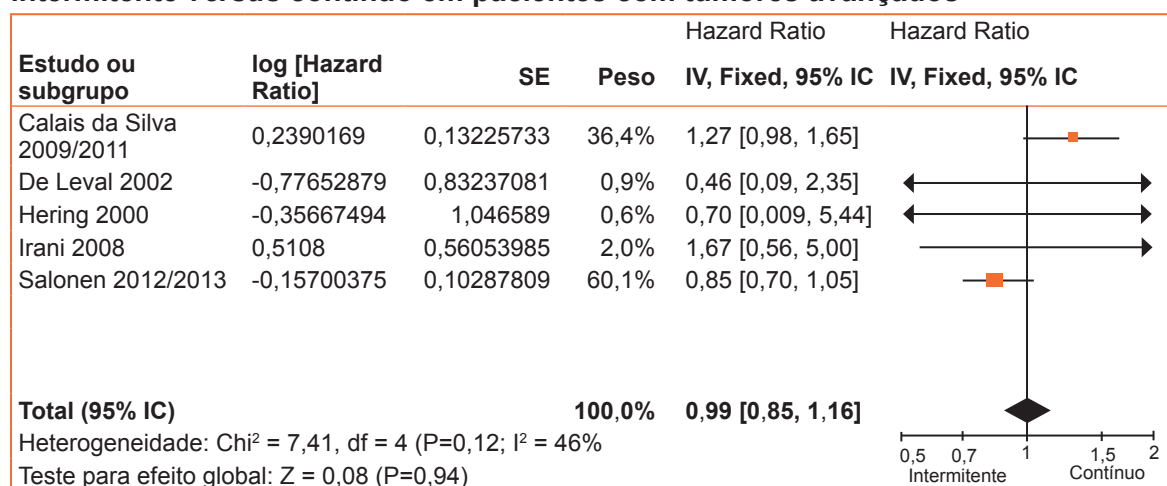
A melhora da qualidade de vida provavelmente acompanha a recuperação da testosterona e tende a ser mais proeminente nos primeiros ciclos de intermitência devido ao maior intervalo sem tratamento hormonal.

As análises de sobrevida para os subgrupos de tumores localmente avançados e metastáticos são difíceis de ser estratificadas devido à heterogeneidade da população estudada e de seus resultados não serem descritos separadamente.

**Figura 1. Sobrevida global. Estudo comparativo do bloqueio intermitente versus contínuo em pacientes com tumores avançados**



**Figura 2. Sobrevida câncer-específica. Estudo comparativo do bloqueio intermitente versus contínuo em pacientes com tumores avançados**



O estudo SEUG (*9901 Trial*)<sup>33</sup> avaliou 1.045 pacientes com câncer da próstata avançado e metastático que foram tratados através do BAI ou do BAC. Pacientes com história prévia de cirurgia ou radioterapia foram excluídos da amostra. O PSA mediano foi de 15 ng/ml e cerca de 76% dos casos apresentavam mapeamento ósseo negativo, sendo que 89% dos pacientes eram M0.

A terapia medicamentosa foi realizada utilizando-se o acetato de ciproterona (ACP) 200 mg/dia associado ao análogo de LHRH (triptorelina 11,25 mg).

Após o período de indução de 14 semanas, 918 pacientes atingiram valores de PSA inferiores a 4 ng/ml e foram selecionados para a segunda fase do estudo.

Os pacientes selecionados foram randomizados (1:1) para receber continuamente ACP 200 mg + LHRH-A (BAC) ou suspensão do tratamento (BAI). No grupo tratado com BAI, a terapia foi reiniciada, após a suspensão do BA, quando o PSA atingiu 20 ng/ml ou o paciente apresentou sintomas clínicos compatíveis com a progressão da doença. A droga

utilizada para este grupo foi o ACP 300 mg/dia.

Embora não seja possível fazer análise de subgrupos (M0 *versus* M1) após seguimento mediano de cinco anos, a sobrevida global foi similar utilizando-se os dois esquemas terapêuticos (HR: 0,9 95% IC 0,76–1,07;  $p = 0,25$ ). Uma crítica que se faz necessária reside no fato de a amostra selecionada ser bastante heterogênea, dificultando a interpretação segura dos resultados. Somado a este fato, atualmente o uso do acetato de ciproterona esta contraindicado para o tratamento do câncer prostático metastático.

## Recomendações do CoBEU

- Para pacientes portadores de CAP com recidiva bioquímica (pós-PR ou RT), tumores localmente avançados e/ou metastáticos com indicação para o tratamento hormonal, o BAI pode ser recomendado como alternativa ao BAC objetivando diminuir efeitos colaterais e custos. NE1.
- De maneira geral, o tempo de indução do BA deve ser de até oito meses.
- Na recidiva bioquímica após a PR, quando o BA está indicado, os melhores candidatos para a intermitência são os pacientes que atingem valores de PSA < 0,5 ng/mL após o período de indução.
- Na recidiva bioquímica pós-RT, quando o BA está indicado, os melhores candidatos para a intermitência são os pacientes que atingem valores de PSA < 4 ng/mL após o período de indução. A reintrodução da terapia hormonal deve ocorrer quando o PSA ultrapassar 10 ng/mL. NE1.
- De maneira geral, para os tumores localmente avançados e/ou metastáticos, quando o BA esta indicado, os melhores candidatos para a intermitência são os pacientes que atingem valores de PSA < 4 ng/mL após o período de indução. A reintrodução do BA deve ocorrer quando o PSA ultrapassar 10 ng/mL.

## Referências

1. Choong K, Basaria S. Emerging cardiometabolic complications of androgen deprivation therapy. *Aging Male*. 2010 Mar;13(1):1-9.
2. Harle LK, Maggio M, Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Endocrine complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2006 Sep;4(9):687-96.
3. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> [database on the Internet].
4. Ferreira U, Netto NR, Koff WJ, Pompeu ACL, Sadi M, Bretas FFH, et al. Câncer Avançado do Rim - Melhores evidencias para decisão clínica. . 4a Reunião do CoBEU, Riviera de São Lorenzo - SP 2004 ([www.cobeu.com.br](http://www.cobeu.com.br)).
5. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer*. 1993 May 1;71(9):2782-90.
6. Yu EY, Gulati R, Telesca D, Jiang P, Tam S, Russell KJ, et al. Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a prospective trial of intermittent androgen deprivation. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2668-73.
7. Sciarra A, Cattarino S, Gentilucci A, Alfarone A, Innocenzi M, Gentile V, et al. Predictors for response to intermittent androgen deprivation (IAD) in prostate cancer cases with biochemical progression after surgery. *Urol Oncol*. 2013 Jul;31(5):607-14.
8. Sciarra A, Di Chiro C, Di Silverio F. Intermittent androgen deprivation (IAD) in patients with biochemical failure after radical retropubic prostatectomy (RRP) for clinically localized prostate cancer. *World J Urol*. 2000 Dec;18(6):392-400.
9. Tunn U. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. *BJU Int*. 2007 Jan;99 Suppl 1:19-22; discussion 3-4.
10. Tunn U, Kurek R, Keinle E, et al. Intermittent is as effective as continuous androgen deprivation in patients with PSA relapse after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 384, Abstract 1458.
11. Tunn UW, Canepa G, Kochanowsky A, Kienle E. Testosterone recovery in the off-treatment time in prostate cancer patients undergoing intermittent androgen deprivation therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Sep;15(3):296-302.
12. Klotz L, Toren P. Androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer: is intermittent therapy the new standard of

- care? *Curr Oncol*. 2012 Dec;19(Suppl 3):S13-21.
13. Miller K, Steiner U, Lingnau A, et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer [abstract 5105]. . Presented at: American Society of Clinical Oncology; June 1–5, 2007; Chicago, IL, USA.
  14. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):2029-36.
  15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
  16. Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN. Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2010;30(4):229-41.
  17. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 6;367(10):895-903.
  18. Klotz L, O' Callaghan CJ, Ding K, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. A phase III randomized trial comparing intermittent versus continuous androgen suppression for patients with PSA progression after radical therapy: NCIC CTG PR.7/SWOG JPR.7/CTSU JPR.7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 7; abstr 3) Genitourinary Cancers Symposium.
  19. Keizman D, Huang P, Antonarakis ES, Sinibaldi V, Carducci MA, Denmeade S, et al. The change of PSA doubling time and its association with disease progression in patients with biochemically relapsed prostate cancer treated with intermittent androgen deprivation. *Prostate*. 2011 Nov;71(15):1608-15.
  20. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int*. 2007 May;99(5):1056-65.
  21. Salonen AJ, Viitanen J, Lundstedt S, Ala-Opas M, Taari K, Tammela TL. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol*. 2008 Sep;180(3):915-9; discussion 9-20.
  22. Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombet A, Cathala N, Vallancien G. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2003 Mar;43(3):233-39; discussion 9-40.
  23. de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer*. 2002 Dec;1(3):163-71.
  24. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol*. 2012 Jun;187(6):2074-81.
  25. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):111-20.
  26. Verhagen PCMS, Wissenburg LD, Wildhagen MF, et al. Quality of life effects of intermittent and continuous hormonal therapy by cyproterone acetate (CPA) for metastatic prostate cancer [abstract 541]. Presented at: 23rd Annual Congress of the European Association of Urology; March 26–29, 2008; Milan, Italy.
  27. Verhagen PCMS, Wildhagen MF, Verkerk Am, Bolle WABM, et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: Results of a randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2013;12:e680.
  28. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, 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. *Eur Urol*. 2009 Jun;55(6):1269-77.
  29. Calais da Silva FM, Calais da Silva F, Bono A, Whelan P, Brausi M, Queimadelos A, et al. Phase III study of intermittent MAB vs continuous MAB. *The Journal of Urology*, Volume 185, Issue 4, Supplement , Page e288, April 2011, AUA 2011 abstract 716.
  30. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int*. 2012 Nov;110(9):1262-9.
  31. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3984-90.
  32. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1314-25.
  33. Silva FC, Silva FM, Goncalves F, Santos A, Kliment

- 
- J, Whelan P, 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 Urooncological Group. *Eur Urol*. 2013 Apr 4.
34. Langenhuijsen JF, Badhauser D, Schaaf B, Kiemeny LA, Witjes JA, Mulders PF. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol*. 2011 May 9.
35. Langenhuijsen JF, Schasfoort EMC, Heathcote P, et al. Intermittent androgen suppression in patients with advanced prostate cancer: an update of the TULP survival data [abstract 538]. . Presented at: 23rd Annual Congress of the European Association of Urology; March 26–29, 2008; Milan, Italy.
36. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, Nesrallah L, Srougi M. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol*, 26: 276-282, 2000.
37. Irani J, Celhay O, Hubert J, Bladou F, Ragni E, Trape G, et al. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):382-91.

## AUTORES

### **Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]**

**CRM-SP: 15.100**

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.  
Professor Livre-Docente de Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Responsável pelo Departamento de Uro-Oncologia da Sociedade Brasileira de Urologia (biênio 2012-2013).  
Chairman of the Publications Committee – Société Internationale d’Urologie (SIU).  
Editor – South American Division, The Gold Journal – Urology.

### **Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]**

**CRM-MG: 14.260**

Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia, Seção MG, 2002-2003. Coordenador do Departamento de Urologia Hospital Mater Dei - Belo Horizonte-MG.

### **Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]**

**CRM-SP: 37.913**

Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP. Professor Titular de Urologia da Universidade de Santo Amaro - UNISA São Paulo SP. Research Fellow Harvard Medical School Post Doctoral Fellow - The Johns Hopkins School of Medicine. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU biênio 2002-2003. Diretor da Escola Superior de Urologia da Sociedade Brasileira de Urologia - 2012-2013.

### **Otávio Clark, Oncologista, PhD**

**CRM-SP: 84.863**

Diretor da Evidências consultoria.

### **Rodolfo Borges dos Reis, Urologista, PhD [TiSBU]**

**CRM-SP: 67.294**

Professor Doutor da Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.  
Responsável pelo Setor de Uro-oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.  
Fellow in Urology - Columbia University – USA.  
Membro do Comitê Estadual de Oncologia.

### **Tobias Engel Ayer Botrel, Oncologista Clínico, MD**

**CRM-MG: 38.303**

Oncologista e Consultor de Medicina Baseada em Evidências.  
Responsável pelo Serviço de Oncologia do UNACON de Poços de Caldas - MG.

### **Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]**

**CRM-SP: 36.963**

Responsável pelo setor de Uro-Oncologia do Hospital das Clínicas/UNICAMP  
Professor Titular de Urologia Oncológica – UNICAMP.

Editora  
**PLANMARK**

Rua Dona Brígida, 754 - Vila Mariana - São Paulo - SP - CEP 04111-081  
Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2013 Planmark Editora Ltda. Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Planmark Editora Ltda. O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora Ltda. 3521



[www.editoraplanmark.com.br](http://www.editoraplanmark.com.br)



