RAFAEL FERREIRA COELHO

**Fatores preditores de internação hospitalar
prolongada após prostatectomia radical retropúbica
em instituição de ensino de alto volume cirúrgico**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Urologia

Orientador: Prof. Dr. William Carlos Nahas

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Coelho, Rafael Ferreira

Fatores preditores de internação hospitalar prolongada após prostatectomia radical retropúbica em instituição de ensino de alto volume cirúrgico / Rafael Ferreira Coelho. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.

Orientador: William Carlos Nahas.

Descritores: 1.Neoplasias da próstata 2.Tempo de internação
3.Prostatectomia 4.Complicações 5.Cirurgia

USP/FM/DBD-011/17

DEDICATÓRIA

À minha família, por sua compreensão e apoio ao longo de todos estes anos de dedicação acadêmica em que estive deveras ausente em suas vidas.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. William Carlos Nahas, pela amizade, pelos conselhos, e pela convivência que muito contribuiu para moldar meu caráter e anseios pessoais e profissionais.

Ao Dr. Rafael Locali, ao acadêmico Limírio Fonseca, aos Drs. José Pontes e Maurício Cordeiro pelo apoio incessante na revisão de dados e sugestões na confecção do manuscrito.

Aos colegas urologistas e residentes que fazem parte do corpo clínico do ICESP por sua dedicação diária no atendimento e cuidado dos pacientes incluídos neste estudo.

À Universidade de São Paulo, pela minha formação acadêmica e profissional e pela oportunidade de realização do curso doutorado.

"Surgery is the first and the highest division of the healing art, pure in itself, perpetual in its applicability, a working product of heaven and sure of fame on earth" -

Sushruta Samhita

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	9
3. MÉTODOS.....	11
3.1 Desenho do estudo.....	12
3.2 Seleção de pacientes.....	12
3.3 Avaliação pré-operatória.....	13
3.4 Técnica operatória – PRR.....	14
3.5 Coleta de dados intra-operatórios.....	16
3.6 Cuidados perioperatórios e critérios de alta hospitalar.....	16
3.7 Avaliação anatomopatológica.....	18
3.8 Avaliação pós-operatória.....	19
3.9 Análise estatística.....	21
4. RESULTADOS.....	23
4.1 Dados clínicos, demográficos e características tumorais pré-operatórias.....	24
4.2 Resultados perioperatórios.....	25
4.3 Complicações cirúrgicas.....	28
4.4 Achados histopatológicos.....	30
4.5 Preditores de internação prolongada – análise univariada.....	32
4.6 Preditores de internação prolongada incluindo variáveis pré-operatórias.....	35
4.7 Preditores de internação prolongada incluindo fatores pré-, intra e pós-operatórios combinados.....	37
5. DISCUSSÃO.....	40
5.1 Características clínicas e demográficas da população.....	41
5.2 Resultados perioperatórios, tempo de internação e readmissões hospitalares.....	44
5.3 Complicações cirúrgicas.....	51
5.4 Achados histopatológicos.....	57
5.5 Preditores de internação prolongada incluindo variáveis pré-operatórias.....	60
5.6 Preditores de internação prolongada incluindo fatores pré, intra e pós-operatórios combinados.....	68
5.7 Limitações e fatores positivos do estudo.....	74
5.8 Implicações práticas do estudo.....	75
6. CONCLUSÕES.....	77
7. ANEXOS.....	79
8. REFERÊNCIAS.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP	American College of Chest Physicians
AINH	anti-inflamatórios não hormonais
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
CaP	Câncer de próstata
CPI	compressão pneumática intermitente
EUA	Estados Unidos da América
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	Hazard Ratio
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICC	Índice de comorbidade de Charlson
ICCa	Índice de comorbidade de Charlson ajustado por idade
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	índice de massa corporal
IQR	Interquartil
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
PCA	Patient-controlled analgesia
PO	Pós-operatório
POI	Pós-operatório imediato
PR	Prostatectomia radical
PRR	Prostatectomia radical retropúbica
PRRA	Prostatectomia radical robô-assistida
PRVL	Prostatectomia radical videolaparoscópica
PSA	Antígeno prostático específico
RNM	Ressonância magnética
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SPCG	Scandinavian Prostate Cancer Group

SUS	Sistema Único de Saúde
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TNM	Tumor, Node, Metastasis – Classificação de tumores malignos
TVP	trombose venosa profunda
USG-TR	Ultrassonografia transretal
UTI	Unidade de terapia intensiva
VA	Veterans Affairs

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cuidados perioperatórios e critérios de alta hospitalar.....	17
Tabela 2 - Características clínicas, demográficas e patológicas pré-operatórias.....	25
Tabela 3 - Resultados perioperatórios	27
Tabela 4 - Complicações	29
Tabela 5 - Achados histopatológicos	31
Tabela 6A - Análise univariada – Preditores de internação prolongada dentre as variáveis pré-operatórias.....	33
Tabela 6B - Análise univariada – Preditores de internação prolongada dentre as variáveis intra-operatórias e pós-operatórias.....	34
Tabela 7A - Análise Multivariada – Preditores de internação prolongada incluindo apenas fatores pré-operatórios (incluindo ICC ajustado por idade e excluindo idade como variável individual do modelo)	36
Tabela 7B - Análise Multivariada – Preditores de internação prolongada incluindo apenas fatores pré-operatórios (incluindo ICC não ajustado por idade e idade como variável individual no modelo)	37
Tabela 8A - Análise Multivariada – Preditores de internação prolongada incluindo fatores pré-, intra e pós-operatórios combinados (incluindo ICC ajustado por idade e excluindo idade como variável individual)	38
Tabela 8B - Análise Multivariada - Preditores de internação prolongada incluindo fatores pré-, intra e pós-operatórios combinados ((incluindo ICC não ajustado por idade e idade como variável individual)	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Box & Wisner Plot demonstrando a distribuição do tempo de internação hospitalar	26
--	----

RESUMO

Coelho RF. *Fatores preditores de internação hospitalar prolongada após Prostatectomia radical retropúbica em Instituição de ensino de alto volume cirúrgico* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

OBJETIVOS: Avaliar o tempo de internação hospitalar e fatores preditores de internação prolongada após PRR realizada em instituição de ensino de alto volume cirúrgico. Objetivos secundários incluíram avaliar taxa de visitas não planejadas ao ambulatório e ao pronto-atendimento, readmissões hospitalares e taxa de complicações perioperatórias utilizando método de classificação padronizado. **MÉTODOS:** Foi realizada análise retrospectiva de dados prospectivamente coletados em base de dados padronizada para doentes portadores de câncer de próstata localizado submetidos a PRR no ICESP. Os procedimentos foram realizados por residentes do último ano de Urologia sob supervisão de um médico assistente (com experiência superior a 300 PRRs). Internação prolongada foi definida com internação > 2 dias (quartil superior). Um modelo de regressão logística incluindo apenas variáveis pré-operatórias foi inicialmente construído para determinar os fatores que predizem internação prolongada antes do ato cirúrgico; subsequentemente um segundo modelo incluindo tanto variáveis pré como intra e pós-operatórias foi analisado. As variáveis pré-operatórias incluídas no modelo foram: Idade, raça, IMC, PSA, índice de comorbidade de Charlson ajustado e não ajustado por idade, escore de ASA, cirurgias abdominais prévias, estágio clínico, volume prostático, Gleason da biópsia e porcentagem de fragmentos positivos, estratificação de risco NCCN. Os fatores intra e pós-operatórios incluídos na análise foram: tipo de anestesia, tempo operatório, sangramento estimado, transfusão sanguínea, preservação do feixe neurovascular, dissecação linfonodal, peso da próstata, volume tumoral, escore de Gleason do espécime, status da margem cirúrgica, estágio patológico e, finalmente, presença de complicações pós-operatórias (de acordo com o sistema de Clavien). **RESULTADOS:** Entre janeiro de 2010 e janeiro de 2012, 1011 pacientes foram submetidos a PRR em nossa instituição. A mediana de tempo de internação foi de 2 dias, sendo que 217 (21,5%) pacientes apresentaram internação prolongada. Os fatores preditores de internação prolongada dentre as variáveis pré-operatórias foram ICCa (OR. 1,317, IC95% 1,106-1,568, $p=0,002$) ou ICC não ajustado e idade separadamente (OR. 1,401, IC95% 1,118-1,756, $p=0,003$ e OR 1,050, IC95% 1,023-1,078, $p<0,001$, respectivamente), escore de ASA 3 (OR. 3,260, IC95% 1,646-6,455, $p<0,001$), volume prostático no USG-TR (OR, 1,005, IC95% 1,001-1,011, $p=0,038$) e raça negra (OR. 2,235, IC95% 1,291-3,869, $p=0,004$); considerando-se também fatores intra e pós-operatórios na regressão, o tempo operatório (OR 1,007, IC95% 1,001-1,013, $p=0,022$) e presença de complicações de qualquer grau (OR 2,013, IC95% 1,192-3,399, $p=0,009$) ou complicações maiores (OR 2,357, IC95% 1,228-4,521, $p=0,01$) também foram correlacionados de maneira

independente com internação prolongada. A taxa de readmissão hospitalar nesta série foi de 2,7%; visitas não programadas ao pronto atendimento ocorreram em 7,3% dos casos. A taxa global de complicações (intra e pós-operatórias) foi de 14,5%; a incidência de complicações pós-operatórias menores (graus 1 e 2) e maiores (Grau 3 ou 4) foi de 8,5% e 5,4%, respectivamente. **CONCLUSÃO:** Os fatores preditores independentes de internação prolongada dentre as variáveis pré-operatórias foram ICCa (ou ICC não ajustado e idade separadamente), escore de ASA 3, volume prostático no USG-TR e raça negra; considerando-se também fatores intra e pós-operatórios, o tempo operatório e presença de complicações de qualquer grau e complicações maiores foram correlacionados de maneira independente com internação prolongada. A identificação destes fatores permite não só auxiliar no planejamento de gastos e aconselhamento de pacientes, mas potencialmente promover modificações de variáveis que possam reduzir o tempo de admissão dos pacientes após PRR.

Descritores: Neoplasias de próstata; Tempo de internação; Prostatectomia; complicações; Cirurgia.

SUMMARY

Coelho RF. *Predictive factors for prolonged hospital stay after retropubic radical prostatectomy in a high-volume teaching center* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

OBJECTIVES: To evaluate the length hospital stay and predictors of prolonged hospitalization after RRP performed in a high-surgical volume teaching institution. Secondary objectives were to analyze the rate of unplanned visits to the office and emergency care, hospital readmissions and perioperative complications rates using a standardized classification system. **METHODS:** Retrospective analysis of prospectively collected data in a standardized database for patients with localized prostate cancer undergoing RRP in our institution. The procedures were performed by senior residents under the supervision of a staff surgeon (with prior experience larger than 300 RRP). Prolonged hospitalization was defined as hospital stay longer than 2 days (upper quartile). A logistic regression model including only preoperative variables was initially built to determine the factors that predict prolonged hospital stay before the surgical procedure; subsequently, a second model including both pre and intraoperative variables was analyzed. Preoperative variables included in the model were age, race, BMI, PSA, Charlson comorbidity index (adjusted and not adjusted for age), ASA score, previous abdominal surgery, clinical stage, prostate volume, biopsy Gleason and percentage of positive cores, NCCN risk stratification. Intra and postoperative factors included in the analysis were: type of anesthesia, operative time, estimated bleeding loss, transfusion, nerve-sparing approach, lymph node dissection, prostate weight, tumor volume, Gleason score specimen, positive margin rates, pathologic stage, and, finally, the presence of postoperative complications (according to Clavien grading system). **RESULTS:** Between January 2010 and January 2012, 1011 patients underwent RRP at our institution. The median hospital stay was 2 days, and 217 (21.5%) patients had prolonged hospitalization. Predictors of prolonged hospital stay among the preoperative variables were ICCa (OR. 1.317, 95% CI 1.106 to 1.568, $p = 0.002$) or unadjusted ICC and age separately (OR. 1.401, 95% CI 1.118 to 1.756, $p = 0.003$ and OR 1.050, 95% CI 1.023 to 1.078, $p < 0.001$, respectively), ASA score of 3 (OR. 3.260, 95% CI 1.646 to 6.455, $p < 0.001$), prostate volume on USG-TR (OR, 1.005; 95% CI 1.001 - 1.011, $p = 0.038$) and African-American race (OR 2.235, 95% CI 1.291 to 3.869, $p = 0.004$).; considering also intra and postoperative factors, operative time (OR 1.007, 95% CI 1.001 to 1.013, $p = 0.022$) and the presence of any complications (OR 2.013, 95% CI 1.192 to 3.399, $p = 0.009$) or major complications (OR 2.357, 95% CI 1.228 to 4.521, $p = 0.01$) were also correlated independently with prolonged hospital stay. Hospital readmission rate in this series was 2.7%; unscheduled visits to emergency care occurred in 7.3% of cases. The complication rate was 14.5%; the incidence of minor (grades 1 and 2) and major complications (Grade 3 or 4) was 8.5% and 5.4%, respectively. **CONCLUSION:** The independent predictors of prolonged

hospitalization among the preoperative variables were ICCa (or unadjusted ICC and age separately), ASA score of 3, prostate volume on USG-TR and African-American race; considering also intra and postoperative factors, operative time, presence of any complications and major complications were correlated independently with prolonged hospital stay. The identification of these factors allows not only better planning the institutional costs related to RRP but also proper counseling of patients undergoing RRP; potentially modifiable risk factors can be optimized to shorter length of hospital stay after RRP.

Descriptors: Prostatic neoplasms; Length of hospital stay; Prostatectomy; Complications; Surgery.

1 INTRODUÇÃO

O número estimado de casos novos de câncer de próstata para o Brasil no ano de 2014 foi de 68.800, o que corresponde a um risco estimado de 70,42 casos novos a cada 100 mil homens. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do país, com 91,24 casos/100 mil habitantes no Sul, 88,06/100 mil no Sudeste, 62,55/100 mil no Centro-Oeste, 47,46/100 mil no Nordeste e 30,16/100 mil no Norte. Em 2012, a taxa de mortalidade por câncer de próstata no país foi de 13,65 homens a cada 100 mil, superada apenas pela taxa de mortalidade por câncer de traqueia, brônquios e pulmão (15,54 a cada 100 mil homens)¹. No mundo, por sua vez, o número de casos novos diagnosticados de câncer de próstata é de mais de 1,1 milhão casos por ano, o que representa 15,3% de todos os casos incidentes de câncer em países desenvolvidos e 4,3% dos casos em países em desenvolvimento². Deste modo, em função de suas altas taxas de incidência e mortalidade, o câncer de próstata representa hoje um sério problema de saúde pública no Brasil e no mundo.

Para pacientes com doença clinicamente localizada uma série de alternativas terapêuticas está atualmente disponível. No entanto, para pacientes com expectativa de vida superior a 10 anos, a prostatectomia radical (PR) continua a ser a modalidade “padrão ouro”, constituindo-se no único tratamento que demonstrou resultados oncológicos a longo prazo superiores quando comparado à observação em estudo prospectivo randomizado³. Em atualização recente do estudo sueco SPCG-4², agora com seguimento de 23,2 anos, a prostatectomia radical foi associada com redução de 44% (IC 95%, 0,41–0,77; P=0,001) no risco de morte por câncer de próstata quando comparada com

observação, o que correspondeu a uma diferença absoluta de 11 pontos percentuais na mortalidade em favor da cirurgia versus observação (95% CI, 4,5–17,5).

Após sua primeira descrição em 1905 por Young⁴, a PR foi inicialmente associada com morbidade peri e pós-operatória significativas, incluindo perda de sangue excessiva, incontinência urinária e disfunção erétil. Foi somente no final da década de 70 e início dos anos 80 que estudos anatômicos detalhados forneceram importante detalhamento sobre a anatomia periprostática, especialmente em relação ao complexo venoso dorsal, feixe neurovascular e esfíncter estriado uretral, permitindo assim o desenvolvimento de uma abordagem anatômica para a PR, com redução significativa na morbidade operatória. Padronizou-se, assim, a técnica de prostatectomia radical retropúbica (PRR), popularizada por Walsh⁵; ótimos resultados perioperatórios, oncológicos e funcionais foram publicados em múltiplas séries utilizando esta técnica⁶. As práticas de internação hospitalar e o tempo de convalescença pós-PRR também acompanharam nitidamente a evolução nos refinamentos da técnica de PRR. Em 1985, o tempo de internação médio relatado para pacientes submetidos a PR girava em torno de duas semanas, com média de 15 dias para a abordagem perineal e 19 dias para a abordagem retropúbica⁷. Por volta de 1993, com melhoras na técnica anestésica e cuidados intra-operatórios, diversos grupos passaram a relatar tempo médio de internação em torno de 5 dias⁸⁻¹⁰; subsequentemente, este tempo foi reduzido ainda mais pelo estabelecimento de estratégias otimizadas de cuidados clínicos perioperatórios após PRR, resultando em um tempo de internação próximo de 24-48 horas sem aumento associado na taxa de complicações cirúrgicas¹¹.

Todavia, com a recente difusão do rastreamento utilizando PSA (antígeno prostático específico), o câncer de próstata passou a ser diagnosticado mais comumente num estágio mais precoce e em homens mais jovens e saudáveis. Estes pacientes almejam uma terapia pouco invasiva e definitiva para doença, que ofereça preservação da qualidade de vida, mínima internação hospitalar e retorno precoce as suas atividades diárias. Deste modo, visando diminuir ainda mais a morbidade relacionada à PR, abordagens cirúrgicas minimamente invasivas como a prostatectomia radical videolaparoscópica (PRVL)¹² e a prostatectomia radical robô-assistida (PRRA)¹³ foram recentemente propostas na literatura.

A PRVL foi inicialmente descrita por Schuessler et al.¹² em 1997 e, desde então, refinamentos técnicos foram descritos proporcionando, em mãos experientes, resultados oncológicos e funcionais similares aos de sua contrapartida aberta associados aos benefícios da cirurgia minimamente invasiva. Entretanto, a longa e difícil curva de aprendizado relacionada à PRVL impediu a adoção generalizada desta técnica pelos cirurgiões urológicos no mundo. Em análise recente da curva de aprendizado da PRVL, Secin et al.¹⁴ analisaram 8544 casos consecutivos realizados por 51 cirurgiões e demonstraram que a taxa de margens positivas atingiu um platô somente após 250 cirurgias, confirmando o longo aprendizado relacionada a PRVL.

O subsequente desenvolvimento das plataformas robóticas trouxe nova esperança na redução da curva de aprendizado relacionada à prostatectomia radical minimamente invasiva. Desde a sua primeira descrição em 2001¹², o crescimento da PRRA tem sido exponencial, principalmente nos Estados Unidos da América (EUA), onde a PRRA se tornou o procedimento cirúrgico mais

comum no tratamento do câncer de próstata localizado¹⁵. Lowrance et al.¹⁵ avaliaram recentemente os registros de casos de 4709 urologistas americanos apresentados para re-certificação entre 2004 e 2010. Durante este período observou-se um grande aumento no número de urologistas que realizaram PRRA e uma diminuição correspondente naqueles que realizaram PRR; em 2004, apenas 8% dos pacientes foram tratados com PRRA de acordo com os registros de casos, enquanto que em 2010 esse número subiu para 67%.

Entretanto, poucos estudos comparando a PRR e a PRRA foram realizados até o momento e todos eles com claras limitações metodológicas⁶. Meta-análises recentes demonstraram superioridade em favor da PRRA em termos de resultados perioperatórios e funcionais¹⁶⁻¹⁹. Contudo, devemos lembrar que tais revisões envolveram estudos com baixo nível de evidência científica, impedindo conclusões definitivas em relação as vantagens de um método sobre outro; basta dizer que nenhum estudo prospectivo randomizado foi incluído nestas revisões, visto que os dois estudos ainda em andamento ainda não apresentaram seus resultados finais^{20,21}. Resultados preliminares, recentemente publicados, do estudo australiano demonstraram desfechos similares entre as duas abordagens cirúrgicas em termos de resultados funcionais 3 meses após o procedimento. O maior destes estudos randomizados está sendo realizado em nossa instituição, com mais de 300 pacientes recrutados até o momento²¹.

Com relação aos resultados perioperatórios, as revisões tendem a demonstrar que o tempo de internação hospitalar com a PRRA é mais curto em relação a PRR, refletindo o menor período de convalescença e retorno mais precoce as atividades habituais com a técnica minimamente invasiva¹⁶⁻¹⁹.

Todavia, também já foi demonstrado em séries prévias que a PRR pode ter curso pós-operatório similar ao de uma PR minimamente invasiva em termos de tempo de recuperação e internação hospitalar²². Nelson et al.²² compararam resultados perioperatórios entre 374 PRRs e 629 PRRA realizadas na mesma instituição; 94,3% dos pacientes do grupo da PRR e 97,5% no grupo da PRRA receberam alta antes ou até o primeiro dia pós-operatório. A média da duração da internação nos grupos foi de 1,25 (mediana 1,09) e 1,17 dias (mediana 1,03), respectivamente ($p=0,27$), confirmando que pacientes submetidos a PRR podem ter curso pós-operatório similar ao da PRRA quando realizado manejo clínico focado pré-estabelecido para alta precoce. Tais séries são, entretanto, limitadas pelo pequeno número de pacientes avaliados em situações específicas de manejo pós-operatório planejado para obtenção de alta precoce em centros de alto volume cirúrgico nos EUA. Estudos como o de Nelson e colegas²² não permitem avaliar se estes excelentes resultados perioperatórios podem ser reproduzidos por cirurgiões menos experientes, como residentes em treinamento, ou em serviços públicos e em países onde alta hospitalar precoce não é tão avidamente perseguida como nos EUA. Além disso, estudos avaliando os fatores que predizem internação hospitalar prolongada após PRR são ainda raros na literatura²³ e totalmente inexistentes em nosso meio; que seja de nossa ciência, nenhum estudo avaliando tempo de internação hospitalar e preditores de internação prolongada após PRR foi publicado em nosso meio, seja avaliando resultados em hospital público ou privado.

A importância em se avaliar fatores preditores de internação prolongada após PRR fica ainda mais clara quando observamos que o tratamento primário definitivo tem o mais alto impacto nos custos globais de tratamento do câncer de

próstata tanto a curto prazo como longo prazo²⁴. Em 2006, o custo direto médio por paciente para o tratamento inicial foi de € 3500 no Reino Unido e na Alemanha, e mais de € 5.000 em países como França e Itália²⁵. Além disso, a hospitalização, tanto inicial para a cirurgia como para quaisquer readmissões durante o primeiro ano pós-operatório, representam a maior proporção desses custos do tratamento primário²⁶. Deste modo, determinar os fatores que predizem maior tempo de internação hospitalar após PRR pode impactar de maneira significativa nos custos hospitalares, na gestão e no planejamento dos gastos governamentais com saúde em instituições públicas envolvidas no tratamento primário do câncer de próstata.

Por fim, vale ressaltar que no Brasil, apesar do recente crescimento da cirurgia robô-assistida, a PRR ainda é a abordagem cirúrgica mais comum no tratamento do câncer de próstata clinicamente localizado. Apenas 16 plataformas robóticas estão instaladas hoje no país, restritas a apenas 5 cidades; somente 4 destas plataformas estão disponíveis em hospitais públicos e todas elas financiadas através de verba de pesquisa e doações específicas, visto que o Sistema Único de Saúde (SUS) não cobre os custos da cirurgia robô-assistida. Segundo dados do Datasus, foram realizadas no SUS, no ano de 2014, 18.710 PRRs²⁷; no mesmo ano, de acordo com informações da *Intuitive Surgical*®, foram realizadas apenas 1102 PRRAs em todo o país, incluindo tanto hospitais públicos como privados (dados não publicados). Deste modo, avaliar os padrões do tempo de internação após PRR e seus principais determinantes tem ainda relevância fundamental em nosso meio.

Com base nos preceitos aqui expostos, buscamos neste estudo avaliar o tempo de internação hospitalar e o impacto de fatores pré, intra e pós-operatórios

sobre a incidência de internação prolongada em pacientes submetidos a PRR por residentes em treinamento em instituição pública de ensino de alto volume cirúrgico.

2. OBJETIVOS

Primário

- Avaliar o tempo de internação hospitalar e fatores preditores de internação hospitalar prolongada após PRR realizada no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Secundários

- Avaliar resultados perioperatórios, visitas não planejadas ao ambulatório e ao pronto-atendimento além de readmissões hospitalares em pacientes submetidos a PRR em nossa instituição.
- Avaliar a taxa de complicações perioperatórias em nossa série e classificá-las de acordo com o método padronizado descrito por Clavien²⁷ (Anexo I).
- Avaliar os resultados histopatológicos das PRRs realizadas no ICESP e sua potencial correlação com internação prolongada.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

O estudo consistiu na análise retrospectiva de dados prospectivamente coletados em uma base de dados padronizada para doentes portadores de câncer de próstata clinicamente localizado submetidos a tratamento cirúrgico no ICESP (Anexo II). Os dados foram coletados por enfermeiras de pesquisa não envolvidas diretamente no cuidado dos pacientes através de consulta ao prontuário eletrônico institucional e/ou através de busca ativa (contato com o paciente) na eventualidade de os dados estarem incompletos. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados por residentes do terceiro ano de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), sob supervisão de um dos médicos assistentes da disciplina, durante a rotação no estágio de Uro-oncologia no ICESP. O estágio tem duração de 5 meses, no qual cada residente realiza em média 300 procedimentos cirúrgicos sendo 100 PRRs.

Entre janeiro de 2010 e janeiro de 2012, período avaliado neste estudo, foram realizadas mais de 3000 cirurgias na área de Uro-oncologia no ICESP, sendo destas 1011 PRRs. Dez residentes em treinamento realizaram os procedimentos cirúrgicos incluídos neste estudo.

3.2 Seleção de Pacientes

Foram incluídos no estudo os pacientes portadores de câncer de próstata clinicamente localizado ou localmente avançado (estádio clínico T1, T2 ou T3 de acordo com a classificação dos tumores malignos - TNM²⁹) submetidos a PRR

como tratamento primário na instituição entre janeiro de 2010 e janeiro de 2012. Os procedimentos cirúrgicos foram indicados pelos urologistas assistentes do ICESP após revisão dos dados clínicos e após liberação pela equipe de anestesia e/ou clínica médica para realização da PRR. Todos os pacientes com $\text{PSA} > 10 \text{ ng/mL}$ e/ou escore de Gleason ≥ 8 foram submetidos a cintilografia óssea que excluiu a presença de metástases ósseas. Pacientes considerados inaptos do ponto de vista clínico na avaliação de risco cirúrgico foram encaminhados para tratamentos alternativos (radioterapia, deprivação androgênica entre outros). Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram consentimento esclarecido informado autorizando a coleta de dados.

3.3 Avaliação pré-operatória

Todos os pacientes foram submetidos avaliação pré-operatória padronizada, incluindo o exame de toque retal, biópsia guiada por ultrassonografia transretal (USG-TR), avaliação dos níveis séricos de PSA e cintilografia óssea quando necessário. Ressonância magnética (RNM) de próstata foi realizada em casos selecionados, a critério do médico assistente, para confirmar o estadiamento local e planejamento cirúrgico. A avaliação de risco cirúrgico foi realizada seguindo as diretrizes da associação americana de cardiologia³⁰.

Os dados coletados no pré-operatório incluíram:

- Idade do paciente (anos);
- Raça;
- Altura, peso e IMC (índice de massa corporal);
- PSA;

- Comorbidades (Índice de comorbidade de Charlson ajustado [ICCa] e não-ajustado por idade [ICC] – Anexo III). No cálculo do índice de Charlson o diagnóstico câncer de próstata não foi incluído na pontuação³¹;
- Escore ASA (Anexo IV)³²;
- Medicamentos em uso;
- Cirurgias prévias;
- Resultado do exame de toque retal (estádio clínico);
- Escore de Gleason da biópsia da próstata;
- Volume prostático no USG-TR;
- Estratificação de risco da “National Comprehensive Cancer Network” - NCCN (Anexo V)³³.

3.4 Técnica Operatória - PRR

Como já destacado, a PRR foi realizada por residentes em treinamento do último ano (terceiro ano) do HC-FMUSP sob supervisão de um dos médicos assistentes do Grupo de Uro-oncologia do ICESP, todos com vasta experiência em PRR (superior a 300 casos), utilizando a técnica padronizada por Srougi et al.³⁴⁻³⁵.

A técnica anestésica preferencialmente utilizada foi a combinação de anestesia geral e peridural salvo modificações determinadas em casos específicos pela equipe anestésica responsável. A PRR foi realizada com o paciente em decúbito dorsal com discreta hiperextensão da mesa cirúrgica, por meio de incisão mediana infra umbilical que se estende da cicatriz umbilical até

a raiz do pênis. A dissecação dos planos foi feita no espaço retropúbico pré-peritoneal para exposição da face anterior da próstata e da transição vesicoprostática. Quando indicada, a linfadenectomia foi realizada neste momento, bilateralmente, incluindo apenas a cadeia obturatória (nível I). Como regra geral, a linfadenectomia foi realizada em pacientes de risco intermediário e alto conforme os critérios do NCCN (Anexo V); entretanto, a decisão final em realizar linfadenectomia estava a cargo dos médicos assistentes responsáveis por cada um dos procedimentos cirúrgicos. Os vasos linfáticos foram controlados sistematicamente com ligaduras com fio de algodão 2-0. Seguiu-se liberação das faces laterais da próstata, e posteriormente a abertura da fáscia endopélvica de cada lado e ligadura do complexo da veia dorsal do pênis. A uretra foi exposta, seccionada e reparada com 5 pontos separados de fio Vicryl® 2-0 para anastomose futura. O ápice prostático e os feixes vâsculo-nervosos foram dissecados retrogradamente do ápice para a base.

A fáscia de Denonvilliers foi então aberta para dissecação da base das vesículas seminais. O colo vesical foi, em seguida, incisado anterior e posteriormente, sem preservação do mesmo. Os ductos deferentes e o ápice das vesículas seminais foram dissecados e a peça retirada. Procedeu-se revisão da hemostasia, fechamento do colo vesical em “raquete de tênis” e, finalmente, anastomose vesicouretral. Esta foi realizada com os fios reparados previamente e mais três pontos as 5,6 e 7 horas, totalizando 8 pontos de Vicryl® 3-0. Os nós foram aproximados enquanto a bexiga foi mantida junto à uretra por tração do cateter vesical de demora. Por último, o leito operatório foi drenado com Penrose e a aponeurose suturada de maneira contínua com Vicryl® 1.

3.5 Coleta de dados Intra-operatórios

Os dados coletados no intra-operatório incluíram:

- Data do procedimento;
- Tipo de anestesia (geral ou geral combinada com peridural);
- Tempo operatório;
- Sangramento estimado (computado através de pesagem de compressas e volume de sangue aspirado do campo cirúrgico subtraindo-se o volume de soro utilizado em campo durante o procedimento);
- Transfusão sanguínea;
- Preservação do feixe neurovascular;
 - ✓ Unilateral/bilateral
 - ✓ Parcial ou completa
- Presença ou não de lobo médio;
- Dissecção linfonodal/extensão;
- Complicações intra-operatórias (lesões vasculares, lesão de reto, lesão de nervo obturador, etc.).

3.6 Cuidados perioperatórios e critérios de alta hospitalar (Tabela 1)

Uma única dose intravenosa de uma cefalosporina de primeira geração foi administrada na indução anestésica. Meias elásticas de compressão gradual foram utilizadas rotineiramente no transoperatório. Profilaxia farmacológica de eventos tromboembólicos não foi realizada de rotina.

Tabela 1 – Cuidados Perioperatórios e critérios de alta hospitalar

	Pós-operatório imediato	Primeiro/Segundo dias P.O.	Critério de Alta Hospitalar
Atividade	Sentar na poltrona 4 horas após a cirurgia Fisioterapia respiratório em casos de maior risco e complicações pulmonares a critério médico	Deambulação pela manhã no primeiro P.O. Fisioterapia motora e respiratória a critério médico	Capazes de deambular com mínimo desconforto estando confiantes e confortáveis para deixar o hospital
Dieta	Dieta líquida	Dieta geral laxativa	Tolerando dieta geral sem náuseas ou vômitos
Analgesia e medicamentos	AINH + analgésicos comuns de rotina (opióides via oral se necessário) Antibioticoterapia profilática até 24 horas após o procedimento Inibidor de bomba de prótons	AINH + analgésicos comuns de rotina (opióides via oral se necessário) Laxantes formadores de massa via oral Inibidor de bomba de prótons Reinício das medicações habituais	Afebris, sem hipotensão postural, dor controlada com medicamentos via oral
Cuidados e Orientações	Orientações sobre cuidados com dreno, incisão, bolsa coletora, prevenção de queda Nenhum exame laboratorial colhido de rotina	Retirada dreno de Penrose Orientação sobre uso do coletor de urina em casa (oferecido coletor de perna aos pacientes)	Habilidade atestada do paciente ou acompanhante de entender as orientações sobre atividades físicas, medicamentos, controle da dor, prevenção de constipação, dieta, cuidados com a incisão, cuidados com o Foley, retorno ambulatorial

No pós-operatório imediato (POI) os pacientes foram autorizados a beber líquidos livremente; dieta líquida foi oferecida no POI e progredida para dieta geral na manhã após a cirurgia. Os pacientes foram também autorizados a sentar na poltrona quatro horas após retorno à enfermaria desde que nenhuma intercorrência cirúrgica determinasse mudança no padrão de cuidados pós-operatórios. Deambulação foi iniciada no primeiro dia pós-operatório pela manhã. A analgesia foi realizada de rotina com analgésicos comuns combinados com anti-inflamatórios não hormonais (AINH) por via endovenosa no POI e por via

oral no primeiro pós-operatório. Não foram utilizados cateteres epidurais nem bombas de PCA (“Patient-controlled analgesia”) como regra. O dreno de Penrose foi retirado usualmente por ocasião da alta hospitalar.

Os pacientes receberam alta hospitalar dentro de 2 dias no pós-operatório desde que preenchessem os seguintes critérios:

- Estivessem afebris;
- Sem sinais de hipotensão postural;
- Dor controlada com medicamentos via oral;
- Fossem capazes de deambular com mínimo desconforto;
- Tolerassem dieta sem náuseas ou vômitos;
- Não apresentassem complicações ou intercorrências pós-operatórias que demandassem avaliação médica diária.

3.7 Avaliação Anatomopatológica

Os espécimes cirúrgicos foram processados no departamento de patologia do ICESP de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Patologia Clínica³⁶. Os cones do ápice e colo vesical foram amputados e seccionados no plano sagital mediano. O restante do espécimen foi seccionado transversalmente em intervalos de 4 mm. Toda a glândula foi amostrada rotineiramente. Margens cirúrgicas positivas foram definidas como a presença de tecido tumoral na superfície do espécimen marcada com nanquim. O estadiamento patológico foi realizado de acordo com o sistema TNM²⁹. Os dados

do resultado anatomopatológico de interesse para este estudo (avaliados como potenciais preditores do tempo de internação hospitalar) incluíram:

- Peso do espécimen;
- Grau de Gleason;
- Estádio patológico (TNM) - Anexo VI²⁹;
- Volume tumoral (%);
- Status das margens cirúrgicas e localização das margens positivas;
- Número de linfonodos removidos.

3.8 Avaliação Pós-operatória

3.8.1 Resultados perioperatórios, tempo de internação e complicações cirúrgicas

O tempo de internação hospitalar foi calculado subtraindo-se a data de admissão da data de alta hospitalar. Pacientes que foram reinternados com menos de 28 dias após a cirurgia foram considerados “readmissões”. Este período foi escolhido por ser considerado um importante indicador de desempenho hospitalar em diversos serviços de saúde no mundo³⁷. Uma vez que não existe nenhuma definição padronizada, nem nacional nem internacional, de tempo de internação prolongada, definiu-se neste estudo como uma estadia hospitalar de duração maior do que o quartil superior do tempo de internação em nossa série (> 2 dias).

Complicações que ocorreram durante o procedimento cirúrgico ou dentro de 90 dias após cirurgia foram analisadas e classificadas de acordo com o

sistema modificado de Clavien²⁸ (Anexo 2). Estas complicações foram ativamente questionadas nas consultas de retorno aos 15 dias (quando da retirada da sonda vesical de demora) e 90 dias após a cirurgia. Eventuais visitas não programadas ao ambulatório ou pronto atendimento foram pesquisadas nos registros de passagem pelo hospital através do prontuário eletrônico.

3.8.2 Definição das complicações

Transfusão de sangue perioperatória foi geralmente indicada para pacientes com quadro de anemia sintomática e níveis de hemoglobina sérica inferior a 7g/l.. Para níveis intermediários de hemoglobina (7-10 g/dl), transfusão de sangue foi indicada em caso de hemorragia contínua potencial ou real, ou na presença de fatores de risco para complicações secundárias à oxigenação insuficiente (por exemplo, doença cardíaca isquêmica).

Íleo paralítico foi definido como parada de eliminação de gases e fezes associada a náuseas, vômitos e/ou distensão abdominal pós-operatórios requerendo hospitalização por mais de 2 dias na ausência de obstrução intestinal mecânica.

Linfocele sintomática foi definida como uma coleção líquida pélvica (especialmente ao longo dos vasos ilíacos) em pacientes submetidos a linfadenectomia associada a dor pélvica ou pressão, edema de membros inferiores, hidronefrose, trombose venosa profunda ou infecção/sepse.

3.9 Análise Estatística

Estatística descritiva foi utilizada inicialmente para analisar as frequências das variáveis incluídas no estudo. Análise univariada foi então realizada para selecionar os potenciais preditores de internação prolongada a serem incluídos no modelo de regressão logística. As variáveis cuja associação atingiu um valor de p menor que 0,2 na análise bruta foram incluídas nos modelos de regressão logística final. Regressão logística foi então utilizada para determinar os fatores que predizem independentemente internação prolongada após PRR em nossa instituição. Um modelo incluindo apenas variáveis pré-operatórias foi inicialmente construído para determinar os fatores que predizem tempo de internação antes do ato cirúrgico; subsequentemente um segundo modelo incluindo tanto variáveis pré como intra e pós-operatórias foi analisado. As variáveis pré-operatórias incluídas no modelo de regressão logística foram: idade do paciente, raça, IMC, PSA, índice de comorbidade de Charlson ajustado por idade e não ajustado por idade, escore de ASA, cirurgias abdominais prévias, estágio clínico, pontuação de Gleason da biópsia da próstata e porcentagem de fragmentos positivos, volume prostático no USG-TR, e estratificação de risco NCCN. Os fatores intra e pós-operatórios incluídos na análise foram: tipo de anestesia (geral ou geral combinada com bloqueio), tempo operatório, sangramento estimado, transfusão sanguínea, preservação do feixe neurovascular (unilateral/bilateral, preservação parcial ou completa), dissecação linfonodal, peso da próstata, volume tumoral, escore de Gleason do espécime, condição da margem cirúrgica, estágio patológico (TNM) e, finalmente, presença de complicações pós-operatórias (de acordo com o sistema de Clavien).

Os pacientes foram inicialmente agrupados em duas categorias ICCa: ≤ 2 ou >2 . Uma pontuação ICCa de 2 ou menos corresponde a pacientes com menos de 60 anos, com poucas ou sem comorbidades, enquanto um score de ICCa > 2 corresponde a um paciente idoso com poucas comorbidades ou um paciente mais jovem com numerosas comorbidades; pacientes idosos com múltiplas comorbidades (escore > 5) são raros em séries de PRR pois, em geral, tem expectativa de vida inferior a 10 anos não sendo candidatos ao tratamento cirúrgico. Deste modo, maiores estratificações do ICCa foram consideradas desnecessárias para este estudo. Dada a constatação de que a mediana de idade nesta série foi de 65 anos (IQR, 60,2-69,7 anos), determinamos que o agrupamento dos pacientes desta forma representaria melhor a amplitude de idade e comorbidade dentro de nossa coorte de pacientes. Para melhor entender a correlação entre idade, ICC e internação prolongada e garantir que nossa categorização do ICCa não afetou os resultados, realizamos também uma análise de sensibilidade incluindo o ICC no modelo tanto como variável binária como contínua e tanto em sua forma ajustada como não ajustada por idade. Quando incluímos o ICC em sua forma não ajustada, incluímos idade como uma variável contínua separadamente a fim de testar o efeito preditor independente de cada uma destas variáveis no tempo de internação hospitalar; neste caso, ao avaliarmos o ICC não ajustado de forma binária classificamos os pacientes em dois grupos de acordo com a presença ($ICC \geq 1$) ou ausência de comorbidades ($ICC=0$).

Os dados foram analisados usando o software Stata® 13.1. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

4.1 Dados clínicos, demográficos e características tumorais pré-operatórias

Entre janeiro de 2010 e janeiro de 2012, 1011 pacientes foram submetidos a PRR em nossa instituição e foram incluídos no estudo; nenhum paciente submetido a PRR para tratamento primário de câncer de próstata localizado em nosso serviço neste período foi excluído; foram, entretanto, excluídos do estudo 110 pacientes submetidos a PRVL e 5 pacientes submetidos a PRR de salvamento pós-radioterapia neste intervalo. As características clínicas, demográficas e patológicas pré-operatórias dos pacientes são apresentadas na Tabela 2. A maioria dos pacientes avaliados eram brancos (81,6%) e a mediana global de idade foi de 65,4 anos (variação IQR, 60,2-69,7 anos). A maior parte dos pacientes tinha doença clinicamente localizada e detectada por aumento de PSA (T1c=53,3%); não obstante, 40% dos pacientes apresentavam doença palpável ao exame de toque retal (T2c) e 6,7% com sinais de extensão extracapsular na avaliação clínica pré-operatória. A mediana PSA pré-operatório foi de 9,1 (variação IQR, 6-14,3); O escore de Gleason da biópsia foi menor ou igual a 6 em 53,3% dos pacientes e maior que 8 em 7,5% dos pacientes. De acordo com a estratificação de risco do NCCN, 29,3% dos pacientes eram de baixo risco ou muito baixo risco, 49,1% dos pacientes de risco intermediário e 21,6% de alto risco ou muito alto risco.

A distribuição dos escores de ASA e ICCa pré-operatórios são mostrados na Tabela 2. Dos 1011 pacientes, 687 (68%) tiveram ICCa ≤ 2 enquanto que 304 (30,1%) dos pacientes tiveram escore de ASA I. Se considerado como variável contínua, a mediana do ICCa foi de 2 (variação IQR, 2-3).

Tabela 2 - Características clínicas, demográficas e patológicas pré-operatórias

Características	N=1011
Idade (anos) - mediana (IQR)	65.4 (60,2-69,7)
Raça (%)	
Branços	825 (81,6%)
Negros	73 (7,2%)
Amarelo	20 (2%)
Outros	93 (9,2%)
IMC, kg/m²- mediana (IQR)	26.6 (24,2-29,4)
Índice de comorbidade de Charlson ajustado por idade (ICCa)	
≤2	687 (68%)
>2	324 (32%)
ICCa variável contínua – mediana (IQR)	2 (2-3)
Escore ASA	
1	304 (30,1%)
2	656 (64,9%)
3	51 (5%)
Cirurgia abdominal prévia	193 (19,1%)
PSA (ng/mL) - mediana (variação IQR)	9.1 (6-14,3)
Volume prostático USG-TR (mL) - mediana (IQR)	42 (30-68,2)
Escore de Gleason da biópsia	
≤6	672 (66,5%)
7	263 (26%)
≥ 8	76 (7,5%)
Estadiamento clínico	
T1c	539 (53,3%)
T2	404 (40%)
T3	68 (6,7%)
Estratificação de risco - NCCN	
Baixo ou muito baixo	296 (29,3%)
Intermediário	497 (49,1%)
Alto ou muito alto	218 (21,6%)

4.2 Resultados perioperatórios

O tipo mais comum de anestesia utilizado foi anestesia geral associada a peridural (92,2%) que é o padrão em nossa instituição para a PRR. A mediana de tempo operatório foi de 130 minutos (variação IQR, 110-160). A mediana de

sangramento estimado foi de 600mL (variação IQR, 300-1000) sendo que 52 pacientes (5,14%) receberam transfusão sanguínea perioperatória. Linfadenectomia obturatória foi realizada em 63% dos pacientes; nenhum paciente foi submetido a linfadenectomia estendida, uma vez que não era o padrão em nossa instituição no período de realização deste estudo.

O tempo mediano de internação foi de 2 dias (variação IQR, 1-2; média $1,86 \pm 1.27$ dias) sendo que 217 (21,5%) pacientes apresentaram internação prolongada conforme a definição adotada no estudo (>2 dias). Dentre os pacientes que tiveram internação prolongada a mediana de tempo de internação foi de 3 dias (variação IQR, 3-4) sendo que 69% (149/217) destes pacientes permaneceram apenas um dia a mais no hospital. Alta em menos de 24 horas foi factível em 40,4% dos pacientes. A Figura 1 mostra o gráfico Box Plot do tempo de internação dos pacientes incluídos no estudo.

Figura 1. Box e Whisker Plot demonstrando a distribuição do tempo de internação hospitalar

Readmissão hospitalar foi necessária em 28 (2,7%) pacientes, enquanto 74 (7,3%) pacientes tiveram visitas não programadas ao pronto atendimento ou ambulatório sem necessidade de internação. Os principais motivos para readmissão hospitalar foram retenção urinária com necessidade de nova sondagem (com cistoscopia) (7 pacientes, 25%), infecção urinária (4 pacientes, 14,3%), sangramento cirúrgico/hematúria (4 pacientes, 14,3%), hérnia incisional ou complicações relacionadas a ferida cirúrgica (3 pacientes, 10,7%). Os principais motivos para visitas não programadas ao pronto socorro ou ambulatório foram hematúria (17 pacientes, 23%), retenção urinária (13 pacientes, 17,5%), infecção urinária (11 pacientes, 15%), e obstipação intestinal (5 pacientes, 6,7%). As taxas de readmissão hospitalar (4,1% vs. 2,4%, $p=0,245$) e visitas não programadas ao PS ou ambulatório (8,75 vs. 6,8%, $p=0,402$) não foram diferentes entre pacientes que tiveram internação hospitalar prolongada ou não. Os resultados perioperatórios são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados perioperatórios

Variáveis perioperatórias	N=1011
Anestesia	
Geral	62 (6,1%)
Peridural + geral	932 (92,2%)
Raquianestesia + geral	17 (1,7%)
Linfadenectomia obturatória	
Sim	638 (63%)
Não	373 (37%)
Tempo operatório (min) - mediana (IQR)	130 (110-160)
Sangramento estimado (mL) - mediana (IQR)	600 (300-1000)
Taxa de transfusão sanguínea	5.14%(52/1011)
Tempo de internação - mediana (IQR)	2 (1-2)
≤2 dias	794 (78,5%)
>2 dias	217 (21,5%)
Alta ≤24hs	408 (40,4%)
Visitas não programadas ao PS ou ambulatório	74 (7,3%)
Readmissões hospitalares	28 (2,7%)

4.3 Complicações cirúrgicas

Foram observadas 156 complicações pós-operatórias em 141 pacientes (14,5%). Complicações intra-operatórias incluíram 5 lesões retais e uma lesão de nervo obturador. Todas as lesões retais foram reconhecidas e tratadas no intra-operatório com fechamento primário em dois planos. O curso pós-operatório destes pacientes não foi alterado devido as lesões retais e nenhuma intercorrência adicional decorrente destas lesões foi identificada. A lesão de nervo obturador também foi identificada no intra-operatório e o nervo rafiado incluindo-se apenas o tecido perineural. Leve déficit motor foi identificado no pós-operatório imediato com remissão completa em longo prazo. Estas complicações não foram classificadas segundo o sistema de Clavien, uma vez que este se aplica apenas a complicações pós-operatórias. Nenhum dos pacientes com complicação intra-operatória teve internação prolongada.

A classificação de complicações de acordo com o Sistema de Clavien é apresentada na Tabela 4. Não houve nenhum óbito dentro de 90 dias do procedimento e/ou decorrente do procedimento cirúrgico (Grau 5). A incidência de complicações menores pós-operatórias (Graus 1 e 2) foi de 8,5%; tais complicações constituíram 61,7% de total nesta série. A incidência de complicações maiores pós-operatórias (Grau 3 ou 4) foi de 5,4%, correspondendo a 38,3% do total de complicações. A complicação Grau 1 mais comuns foi retenção urinária (15 casos, 1,5%). Transfusão de sangue foi a complicação Grau 2 mais comum (52 casos, 5,4%) seguida por infecção do trato urinário (9 casos, 0,9%). Três pacientes (0,3%) apresentaram trombose venosa

profunda (TVP) no pós-operatório e foram tratados com heparina intravenosa, seguida de anticoagulante oral.

Tabela 4 – Complicações⁽¹⁾

Classificação de Clavien	Número de pacientes	Percentual de complicações (%)	Incidência de complicações
1	21	14,3%	2,0%
2	66	44,9%	6,5%
3a	23	15,6%	2,3%
3b	18	12,2%	1,8%
4a	11	7,5%	1,1%
4b	2	1,4%	0,2%
5	0	0	0
Total	147	100	14.5% (147/1011)
Complicações menores pós-operatórias (Graus 1 + 2)*	87	61,7%	8,5%
Complicações maiores pós-operatórias (Graus 3 + 4)*	54	38,3%	5,4%

1- Quando os pacientes apresentavam mais de uma complicação o maior grau de Clavien foi considerado.

*- . Excluídas complicações intra-operatórias.

Complicações Grau 3a mais frequentes incluíram nove (0,9%) estenoses de colo vesical e três (0,3%) estenoses de meato uretral tratados ambulatorialmente com dilatação sem necessidade de anestesia geral. Por sua vez, as complicações Grau 3b mais frequentemente reportadas incluíram nove (0,9%) estenoses de colo com necessidade de uretrotomia interna sob anestesia geral, cinco (0,5%) pacientes com hérnias incisionais submetidos a correção cirúrgica com tela e dois pacientes (0,2%) com obstrução intestinal submetidos a laparotomia exploradora.

Onze pacientes (1,1%) tiveram complicações Grau 4a. Quatro pacientes (0,4%) tiveram arritmia cardíaca perioperatória com necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para controle clínico. Dois (0,2%) pacientes tiveram tromboembolismo pulmonar (TEP). Estes receberam heparina

por via intravenosa como manejo inicial e foram tratados a longo prazo com warfarina sem nenhuma sequela de função pulmonar. Dois (0,2%) pacientes apresentaram infarto agudo do miocárdio (IAM) associado a sangramento intra-operatório importante; o IAM foi confirmado por aumento de enzimas cardíacas entre 1 e 4 dias após a cirurgia. Estes pacientes foram inicialmente monitorizados na unidade de terapia intensiva e foram tratados clinicamente com boa evolução. Dois pacientes apresentaram sepse pós-operatória de foco urinário sendo tratados com suporte clínico em UTI e antibioticoterapia endovenosa com boa evolução.

Duas complicações Grau 4b foram observadas nesta série. Um paciente evoluiu com choque séptico, bloqueio atrioventricular total (BAVT) e insuficiência renal com necessidade de implante de marcapasso e hemodiálise. Foi monitorizado em UTI, recebeu suporte clínico e antibioticoterapia com boa resposta e resolução da insuficiência renal. Outro paciente apresentou quadro de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) pós-operatória associada a edema agudo pulmonar e insuficiência renal não-dialítica também com evolução favorável com suporte clínico em terapia intensiva.

4.4 Achados histopatológicos

Os achados histopatológicos são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Achados histopatológicos

Achado histopatológicos	N=1011
Peso prostático (g) mediana (IQR)	43 (34-68.2)
Estadiamento patológico	
pT2a	153 (15,1%)
pT2b	74 (7,3%)
pT2c	524 (51,8%)
pT3a	157 (15,6%)
pT3b	103 (10,2%)
Volume tumoral (%) – mediana (IQR)	15 (10-30)
Taxa de margens cirúrgicas positivas - geral	269 (26,6%)
pT2	175/751(23,3%)
pT3	94/260 (36,2%)
Margens cirúrgicas positivas – localização	
Ápice	74 (7,3%)
Colo vesical	11 (1%)
Circunferencial	121 (12%)
Multifocal	63 (6,2%)
Escore de Gleason – espécimen	
≤6	375 (37,1%)
7	534 (52,8%)
≥ 8	102 (10,1%)

A mediana de peso do espécimen foi 43g (34-68.2). A maioria dos pacientes (74,2%) apresentava doença órgão confinada, sendo 15,1% estágio pT2a, 7,2% pT2b e 51,8% pT2c. Invasão de vesícula seminal (pT3b) foi identificada em 10,2% dos pacientes e extensão capsular extraprostática (pt3a) em 15,6%.

O grau de Gleason mais comum no espécimen cirúrgico foi 7, que correspondeu a 52,8% dos pacientes (396 pacientes Gleason 3+4, 39,1%; 138 pacientes Gleason 4+3, 13,6%); 37,1% dos pacientes apresentaram escore de Gleason ≤ 6 e 10,1% escore de Gleason ≥ 8.

Invasão perineural foi detectada em 442 espécimes (43,7%) e invasão angiolinfática em 40 (4%). A mediana de volume tumoral foi de 15 (10-30)%.

A taxa global de margens cirúrgicas positivas foi de 26,6%; especificamente em pacientes com doença confinada a próstata (pT2) a taxa de margens positivas foi de 23,3% enquanto em pacientes com tumores com extensão extraprostática e/ou invasão de vesícula seminal (pT3) a taxa foi de 36,2%. A localização mais comum de margem positiva foi circunferencial (121/1011, 12%).

Dos 638 pacientes em que a dissecação linfonodal obturatória foi realizada, 19 (3%) apresentaram linfonodos positivos. A mediana do número de linfonodos dissecado foi de 2 (2-4).

4.5 Preditores de internação prolongada – análise univariada

Realizamos inicialmente uma análise univariada de preditores de internação prolongada incluindo variáveis pré, intra e pós-operatórias. Nesta análise, correlacionaram-se com internação prolongada dentre as variáveis pré-operatórias a idade, raça, escore de ASA, ICCa como variável binária e contínua, ICC não ajustado tanto binário como contínuo e volume prostático no USG-TR (Tabela 6A).

Tabela 6A - Análise univariada – Preditores de internação prolongada dentre as variáveis pré-operatórias

Variáveis pré-operatórias	Tempo de internação		Valor P
	≤ 2 dias	> 2 dias	
Idade (anos) - mediana (IQR)	64,86 (59,59- 69,36)	67,22 (63,51-71,13)	<0,001
IMC, kg/m2- mediana (IQR)	26,7 (24,27 -29,40)	26,40 (23,80-29,30)	0,531
Raça			<0,001
Brancos	670 (84,4%)	155 (71,4%)	
Negros	45 (5,6%)	28 (13%)	
Asiáticos	16 (2%)	4 (1,8%)	
Outros	63 (8%)	30 (13,8%)	
Escore ASA			0,001
1	241 (30,8%)	53 (24,4%)	
2	513 (65,4%)	143 (65,9%)	
3	30 (3,8%)	21 (9,7%)	
Índice de comorbidade de Charlson ajustado por idade (ICCa)			<0,001
≤2	562 (70,8%)	125 (57,6%)	
>2	232 (29,2%)	92 (42,4%)	
ICCa como variável contínua - mediana (IQR)	2 (1-3)	2 (2-3)	<0,001
ICC não ajustado			<0,001
0	602 (75,8%)	136 (62,7%)	
≥1	192 (24,2%)	81 (37,3%)	
ICC não ajustado como variável contínua - mediana (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,001
Cirurgia abdominal prévia			0,248
Sim	158 (19,9%)	35 (16,1%)	
Não	636 (80,1%)	182 (83,9%)	
PSA (ng/mL) - mediana (IQR)	9,25 (6,0-14,25)	8,55 (5,7-14,30)	0,469
Estadiamento clínico			0,671
T1c	429 (54%)	110 (50,7%)	
T2	313 (39,4%)	91 (42%)	
T3	52 (6,6%)	16 (7,3%)	
Escore de Gleason – biópsia			0,624
≤6	533 (67,1%)	139 (64%)	
7	201 (25,3%)	62 (28,6%)	
≥8	60 (7,6%)	16 (7,4%)	
Estratificação de risco - NCCN			0,783
Baixo ou muito baixo	236 (29,7%)	60 (27,6%)	
Intermediário	386 (48,6%)	111 (51,2%)	
Alto ou muito alto	172 (21,7%)	46 (21,2%)	
Volume prostático USG-TR (mL) - mediana (IQR)	40 (30-50)	43 (30-60)	0,006

Considerando-se as variáveis intra e pós-operatórias correlacionaram-se com internação prolongada o sangramento estimado durante o procedimento, a taxa de transfusão sanguínea, o tempo operatório, presença de complicação pós-operatória (de qualquer grau, complicações menores e complicações maiores) e peso da próstata na avaliação histopatológica (Tabela 6B).

Tabela 6B – Análise univariada – preditores de internação prolongada dentre as variáveis intra-operatórias e pós-operatórias

Variáveis intra e pós-operatórias	Tempo de internação		Valor P
	≤ 2 dias	>2 dias	
Fatores intra-operatórios			
Anestesia			0,47
Geral	45 (5,7%)	17 (7,8%)	
Peridural + geral	735 (92,6%)	197 (90,8%)	
Raqui anestesia + geral	14 (1,7%)	3 (1,4%)	
Sangramento estimado (mL) - mediana (IQR)	600 (300-900)	700 (350 -1100)	0,02
Taxa de transfusão sanguínea			
Sim	30 (3,8%)	22 (10,1%)	<0,001
Não	764 (96,2%)	195 (89,9%)	
Tempo operatório (min) - mediana (IQR)	130 (110 -155)	140(120-180)	0,004
Tipo de preservação feixe vâsculo-nervoso			
Sem preservação	68 (8,6%)	22 (10,2%)	0,104
Bilateral	629 (79,2%)	157 (72,7%)	
Unilateral	97 (12,2%)	37 (17,1%)	
Linfadenectomia obturatória			
Sim	500 (63%)	138 (63,6%)	0,929
Não	294 (37%)	79 (36,4%)	
Fatores pós-operatórios			
Qualquer complicação intra ou pós-operatória ¹			<0,001
Sim	95 (12%)	52 (24%)	
Não	699 (88%)	165 (76%)	
Complicações menores (Clavien I e II)			
Sim	59 (7,4%)	28 (13%)	0,016
Não	735 (92,6%)	189 (87%)	
Complicações maiores (Clavien III e IV)			
Sim	30 (3,8%)	24 (11%)	<0,001
Não	764 (96,2%)	193 (89%)	
Taxa de margens cirúrgicas comprometidas			
Geral	205 (25,8%)	64 (29,5%)	0,157
pT2	134/591(22,7%)	41/160 (25,6%)	0,498
pT3	71/203 (35%)	23/57 (40%)	0,555
Estadiamento patológico			
pT2a	121 (15,3%)	32 (14,7%)	0,523
pT2b	64 (8%)	10 (4,7%)	
pT2c	406 (51,1%)	118 (54,4%)	
pT3a	122 (15,4%)	35 (16,1%)	
pT3b	81 (10,2%)	22 (10,1%)	
Grau de Gleason espécimen			
≤6	312 (39,3%)	71 (32,7%)	0,342
7	405 (51%)	125 (57,6%)	
≥8	77 (9,7%)	21 (9,7%)	
Volume tumoral (%) mediana (IQR)	16 (10-30)	15 (10-30)	0,944
Peso prostático (g) mediana (IQR)	41 (34-54)	43,5 (34-62)	0,006

1-Complicações intra-operatórias incluídas, mas não classificadas pelo sistema de Clavien

Como descrito na sessão 3.9 Análise Estatística, as variáveis cuja associação atingiu um valor de p menor que 0,2 na análise univariada foram incluídas nos modelos de regressão logística subsequentes.

4.6 Preditores de internação prolongada incluindo variáveis pré-operatórias

Dois modelos de regressão logística foram então construídos para identificar preditores independentes de internação prolongada baseados apenas em fatores pré-operatórios. No primeiro modelo incluímos apenas ICC ajustado por idade e excluímos idade como variável isolada desta análise. Para garantir que a categorização da pontuação ICCa de maneira binária não afetou os achados, repetimos a análise avaliando ICCa como um preditor contínuo (Tabela 7A). Os achados deste modelo de regressão demonstraram como preditores independente de internação prolongada o ICCa tanto como variável binária (ICCa > 2 vs., ICCa ≤ 2, OR. 1,758, IC95% 1-231-2511, p=0,002) ou contínua (OR. 1,317, IC95% 1,106-1,568, p=0,002), escore de ASA 3 (OR. 3,260, IC95% 1,646-6,455, p<0,001), volume prostático no USG-TR (OR, 1,005, IC95% 1,001-1,011, p=0,038) e raça negra (OR. 2,235, IC95% 1291-3,869, p=0,004).

Tabela 7A - Análise multivariada – preditores de internação prolongada incluindo apenas fatores pré-operatórios (incluindo ICC ajustado por idade e excluindo idade como variável individual do modelo)

Variáveis pré-operatórias		Odds ratio	IC 95%	Valor P
ICCa	Variável contínua	1,317	1,106 – 1,568	0,002
ICCa (Binário)	≤2	Referência	-	-
	>2	1,758	1,231- 2,511	0,002
Escore ASA	1	Referência	-	-
	2	1,184	0,796 – 1,762	0,403
	3	3,260	1,646 – 6,455	<0,001
Volume prostático (USGTR) - (mL)	Variável contínua	1,005	1,001 – 1,011	0,038
Raça	Branco	Referência	-	-
	Negro	2,235	1,291- 3,869	0,004
	Asiático	1,474	0,755 – 2,879	0,256
	Outros	1,435	0,445 – 4,620	0,545

No segundo modelo incluímos ICC não ajustado e idade (como variável contínua) separadamente. O objetivo neste modelo era avaliar o impacto da idade e da presença de comorbidades isoladamente como preditores de internação prolongada (Tabela 7B). Também neste modelo avaliamos ICC de maneira binária ou como variável contínua. Este modelo confirmou tanto idade (OR 1,050, IC95% 1,023-1,078, $p<0,001$) como ICC binário (ICC ≥ 1 vs. ICC 0, OR. 1,818, IC95% 1,272-2,6, $p=0,001$) ou contínuo (OR. 1,401, IC95% 1,118-1,756, $p=0,003$) como preditores independentes de internação prolongada. Foram identificados também como preditores independentes neste modelo o volume prostático no USG-TR (OR. 1,006, IC95% 1,001-1,011, $p=0,033$), raça negra (OR. 1,910, IC95% 1,103-3,307, $p=0,021$) e escore de ASA 3 (OR. 3,192, IC95% 1,616-6,308, $p<0,001$).

Tabela 7B - Análise Multivariada – Preditores de internação prolongada incluindo apenas fatores pré-operatórios (incluindo ICC não ajustado por idade e idade como variável individual no modelo)

Variáveis pré-operatórias		Odds ratio	IC 95%	Valor P
Idade	Variável contínua	1,050	1,023–1,078	<0,001
ICC	Variável contínua	1,401	1,118–1,756	0,003
ICC (Binário)	0	Referência	-	-
	≥1	1,818	1,272–2,600	0,001
Escore ASA	1	Referência	-	-
	2	1,175	0,791–1,744	0,425
	3	3.192	1,616–6,308	<0,001
Volume prostático (USGTR) – (mL)	Variável contínua	1,006	1,001–1,011	0,033
Raça	Branco	Referência	-	-
	Negro	1,910	1,103–3,307	0,021
	Asiático	1,546	0,789–3,031	0,204
	Outros	1,317	0,410–4,228	0,644

4.7 Preditores de internação prolongada incluindo fatores pré, intra e pós-operatórios combinados

Finalmente, avaliamos mais dois modelos de regressão logística para identificar preditores independentes de internação prolongada baseados em fatores pré, intra e pós-operatórios combinados. Mais uma vez, no primeiro modelo incluímos apenas ICC ajustado por idade e excluímos idade como variável isolada desta análise. Além disso, para garantirmos que a categorização da pontuação ICCa de maneira binária não afetou os achados, repetimos a análise entrando ICCa como um preditor contínuo. Os achados deste modelo de regressão demonstraram como preditores independente de internação prolongada o ICCa tanto como variável binária (ICCa >2 vs., ICCa ≤ 2, OR 1,544, IC95% 1,074-2,220, p=0,019) ou contínua (OR 1,304, IC95% 1,087-1,565,

p=0,004), escore de ASA 3 (OR 3,301, IC95% 1,628-6,691, p<0,001), raça negra (OR 2,126, IC95% 1,227-3,684, p=0,007), tempo operatório (OR 1,007, IC95% 1,001-1,013, p=0,022), presença de complicações pós-operatórias de qualquer grau (OR 2,013, IC95% 1,192-3,399, p=0,009) ou complicações maiores (OR 2,357, IC95% 1,228-4,521, p=0,01) e peso do espécimen cirúrgico (peso prostático) (OR 1,009, IC95% 1,002-1,016, p=0,007) (Tabela 8A).

Tabela 8A - Análise multivariada – Preditores de internação prolongada incluindo fatores pré, intra e pós-operatórios combinados (incluindo ICC ajustado por idade e excluindo idade como variável individual do modelo)

Variáveis pré, intra e pós-operatórias combinadas		Odds ratio	IC 95%	Valor P
ICCa	Variável contínua	1,304	1,087-1,565	0,004
ICCa (Binário)	≤2	Referência	-	-
	>2	1,544	1,074 – 2,220	0,019
Escore ASA	1	Referência	-	-
	2	1,005	0,679-1,487	0,981
	3	3,301	1,628-6,691	<0,001
Raça	Branços	Referência	-	-
	Negros	2,126	1,227- 3,684	0,007
	Asiáticos	1,185	0,602 – 2,331	0,623
	Outros	1,897	0,651 – 5,526	0,240
Sangramento estimado (mL)	Variável contínua	1,000	1,000 – 1,001	0,569
Tempo operatório (min)	Variável contínua	1,007	1,001- 1,013	0,022
Taxa de transfusão sanguínea	Não	Referência	-	-
	Sim	1,073	0,496-2,321	0,857
Qualquer complicação (Qualquer grau de Clavien)	Não	Referência	-	-
	Sim	2,013	1,192-3,399	0,009
Complicações menores (Clavien I e II)	Não	Referência	-	-
	Sim	1,298	0,634 – 2,659	0,476
Complicações maiores (Clavien III e IV)	Não	Referência	-	-
	Sim	2,357	1,228 – 4,521	0,01
Peso prostático (g) - espécimen	Variável contínua	1,009	1,002 – 1,016	0,007

No segundo modelo incluímos ICC não ajustado e idade separadamente; também neste modelo avaliamos ICC de maneira binária ou como variável contínua. Os preditores independentes de internação prolongada neste modelo

foram idade (OR 1,042, IC95% 1,016-1,070, $p=0,002$) ICC tanto como variável binária (ICC ≥ 1 vs., ICC 0, OR 1,832, IC95% 1,277-2,628, $p=0,001$) ou contínua (OR 1,461, IC95% 1,150-1,855, $p=0,002$), escore de ASA 3 (OR 3,192, IC95% 1,585-6,430, $p=0,001$), raça negra (OR 1,788, IC95% 1,037-3,083, $p=0,036$), tempo operatório (OR 1,006, IC95% 1,001-1,011, $p=0,019$), presença de complicações pós-operatórias de qualquer grau (OR 1,795, IC95% 1,072-3,008, $p=0,026$) ou complicações maiores (OR 2,104, IC95% 1,100-4,025, $p=0,0125$) e peso do espécimen cirúrgico (peso prostático) (OR 1,009, IC95% 1,003-1,015, $p=0,006$) (Tabela 8B).

Tabela 8B - Análise multivariada – preditores de internação prolongada incluindo fatores pré-, intra e pós-operatórios combinados (incluindo ICC não ajustado por idade e idade como variável individual do modelo)

Variáveis pré, intra e pós-operatórias combinadas		Odds ratio	IC 95%	Valor P
Idade	Variável contínua	1,042	1,016–1,070	0,002
ICC	Variável contínua	1,461	1,150–1,855	0,002
ICC (Binário)	0	Referência	-	-
	≥ 1	1,832	1,277–2,628	0,001
Escore ASA	1	Referência	-	-
	2	1,028	0,702 1,506	0,887
	3	3,192	1,585-6,430	0,001
Raça	Brancos	Referência	-	-
	Negros	1,788	1,037–3,083	0,036
	Asiáticos	1,189	0,604-2,338	0,616
	Outros	1,639	0,565-4,756	0,363
Sangramento estimado (mL)	Variável contínua	1,000	1,000–1,001	0,552
Tempo operatório (min)	Variável contínua	1,006	1,001–1,011	0,019
Taxa de transfusão sanguínea	Não	Referência	-	-
	Sim	1,312	0,562 – 3,063	0,530
Qualquer complicação (Qualquer grau de Clavien)	Não	Referência	-	-
	Sim	1,795	1,072–3,008	0,026
Complicações menores (Clavien I e II)	Não	Referência	-	-
	Sim	1,180	0,581-2,398	0,647
Complicações maiores (Clavien III e IV)	Não	Referência	-	-
	Sim	2,104	1,100–4,025	0,025
Peso prostático (g) - espécimen	Variável contínua	1,009	1,003–1,015	0,006

5 DISCUSSÃO

Este estudo é, a nosso conhecimento, o primeiro a investigar preditores de internação prolongada após PRR no Brasil. Práticas de admissão e alta hospitalar representam um componente importante da qualidade e eficiência do atendimento médico e tem impacto claro sobre os custos dos cuidados em saúde. Em um esforço para controlar o aumento nestes custos e ao mesmo tempo melhorar os desfechos clínicos, médicos e gestores hospitalares têm desenvolvido estratégias para redução do tempo de internação hospitalar após procedimentos cirúrgicos²³. Deste modo, a identificação dos fatores que se correlacionam com maior tempo de internação permite auxiliar não só no planejamento de gastos, mas também na modificação de variáveis que potencialmente aumentam o período de admissão dos pacientes.

Nosso estudo demonstrou uma série de pontos interessantes em relação a cuidados perioperatórios pós PRR, práticas para minimizar a internação hospitalar e fatores correlacionados com admissão prolongada que serão discutidos a seguir.

5.1 Características clínicas e demográficas da população estudada

A população estudada compreendeu grande proporção de pacientes com doença de risco intermediário e alto (70,7%). Nossa coorte envolve pacientes com média de PSA e estadiamento clínico superiores quando comparados com recentes séries europeias e americanas; em recente revisão sistemática, Coelho e colaboradores³⁸ demonstraram que pacientes submetidos a PRRA nos EUA e Europa, em instituições de alto volume cirúrgico, foram diagnosticados por aumento de PSA (T1c) em mais de 70% dos casos sendo que a mediana de

PSA nestes pacientes foi em torno de 7ng/mL. Em nossa série, apenas 53% dos casos foram diagnosticados por aumento de PSA (T1c) e a mediana de PSA foi superior a 9ng/mL. Tal disparidade se justifica provavelmente devido ao retardo no diagnóstico e em encaminhamento para tratamento definitivo em nossa rede pública, além da ausência de um programa de rastreamento organizado, que não é atualmente recomendado pelo Ministério da Saúde em nível populacional³⁹.

Todos os pacientes foram avaliados no pré-operatório pelo índice de comorbidade de Charlson tanto ajustado como não ajustado por idade³¹. Sessenta e oito por cento dos pacientes em nossa série tinham pouca ou nenhuma comorbidade e idade inferior a 70 anos ($ICCa \leq 2$). Avaliando-se o ICCa como variável contínua a mediana em nossa série foi de 2 (2-3). Vale ressaltar que a importância do ICC na avaliação de pacientes com câncer de próstata já foi demonstrada em diferentes estudos prévios. Em estudo recente, Daskivich et al.⁴⁰ demonstraram, em uma corte com mais de 150.000 pacientes do SEER-Medicare, que pacientes com ICC elevado não se beneficiam de tratamento agressivo para câncer de próstata; homens com $ICC \geq 3$ (não ajustado por idade) não apresentaram nenhum benefício em termos de sobrevida câncer específica com tratamento considerado curativo, ratificando a importância da avaliação das comorbidades nas decisões terapêuticas de pacientes com câncer de próstata. Considerando-se ICC não ajustado por idade identificamos, em nossa série, 58 pacientes (5,7%) com ICC maior do que 3; a indicação e os benefícios da PR neste grupo de pacientes deve ser avaliada e discutida caso a caso considerando-se o baixo potencial de ganho de sobrevida global nestes pacientes.

Nossa população foi predominantemente branca (81,6%), seguida de negros (7,2%) e amarelos (2%). Estes dados estão sujeitos as mesmas limitações das estatísticas de raça do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), visto que se baseiam na característica autodeclarada pelas pessoas de acordo com as seguintes opções: branca, preta, amarela, parda ou indígena. Infelizmente não encontramos dados nacionais em relação a raça dos pacientes submetidos a PR no país para comparação com nossa série. Todavia, estudos sobre PR e raça foram recentemente publicados baseados em bases de dados americanas. Schmid et al.⁴¹ avaliaram 26482 PRs do SEER-Medicare; similarmente a nossa série, 7,6% dos pacientes eram negros e 92,4% brancos. Pacientes negros neste estudo tiveram risco aumentado de visitas ao pronto socorro (OR, 1.48 [95% CI, 1,18-1,86]) e readmissões hospitalares (OR, 1.28 [95% CI, 1,02-1,61]), refletindo maior incidência de eventos adversos para os pacientes negros em relação aos brancos. Em nosso estudo não encontramos diferença nas taxas de visitas ao pronto socorro (8,21% negros vs. 7,87% brancos, $p>0,1$) e readmissões hospitalares (4,1% negros vs. 2,54% brancos, $P>0,1$) entre negros e brancos, mas raça negra foi um preditor independente de internação prolongada, como discutiremos em detalhe posteriormente.

Por sua vez, em relação a escala de ASA, 85% dos pacientes em nossa serie tinham escore 1 ou 2 (ASA 1- 30.1%; ASA 2- 64.9%). A importância na escala de ASA na avaliação de pacientes com câncer de próstata localizado já foi demonstrada também em estudos prévios. Froehner et al.⁴² avaliaram a escala de ASA como preditor de sobrevida após PRR em 444 pacientes. Com seguimento médio de 5,9 anos, a escala de ASA foi um preditor independente de comorbidade e de sobrevida global na população, com potencial de

discriminação superior ao próprio ICC nesta série. Em outro estudo realizado pelo mesmo grupo, a classificação de ASA foi a única capaz de discriminar 3 grupos diferentes de risco (baixo, intermediário e alto) para mortalidade global e mortalidade específica por comorbidades em uma coorte de paciente submetidos a PRR⁴³. Tanto ICC como a classificação de insuficiência cardíaca da Associação de Cardiologia de Nova York e a classificação de angina pectoris da Sociedade Canadense de Cardiologia tiveram menor potencial preditor em termos de sobrevida global em pacientes submetidos a PRR.

5.2 Resultados perioperatórios, tempo de internação e readmissões hospitalares

Os resultados perioperatórios em nossa série foram comparáveis ou mesmo superiores aos de centros de referência de alto volume no resto mundo. Em recente revisão sistemática da literatura, Coelho et al.⁶ analisaram 30 séries de PRR incluindo apenas estudos com mais de 250 pacientes avaliados. A média ponderada de tempo operatório nesta revisão foi de 165 minutos (intervalo de 131-204 min); a média estimada perda sanguínea foi de 951 mL e a média ponderada das taxas de transfusão de sangue foi de 20,1%. Nossos resultados demonstraram menor tempo operatório (130 minutos; variação IQR, 110-160), menor perda sanguínea estimada (600mL; variação IQR, 300-1000) e taxa inferior de transfusão perioperatória (5,14%) que os apresentados nesta revisão sistemática, atestando o alto nível de experiência dos cirurgiões assistentes envolvidos na realização da PRR em nossa instituição.

Em termos de tempo de permanência hospitalar, nossos resultados também foram superiores aos apresentados na revisão sistemática supracitada⁶. Nesta revisão, a média ponderada do tempo de internação hospitalar após PRR foi de 3,48 dias; em nossa série, por sua vez, o tempo mediano foi de 2 dias (variação IQR, 1-2) e a média de internação $1,86 \pm 1,27$ dias. Cabem aqui, entretanto, algumas considerações; esta disparidade nos resultados reflete também diferenças regionais em termos culturais, padrões de prática médica e diferenças nos modelos de reembolso de seguros de saúde nas diferentes partes do mundo. Na Europa os pacientes tendem a ficar mais tempo internados, até a retirada da sonda vesical de demora, enquanto nos Estados Unidos, onde o retorno precoce as atividades diárias e desoneração dos custos de internação são avidamente perseguidos, os pacientes recebem alta hospitalar mais rapidamente¹⁶.

A factibilidade de promover alta precoce após PRR já foi demonstrada em diversos estudos prévios e diferentes abordagens foram descritas afim de otimizar a recuperação perioperatória destes pacientes. Abou-Haidar et al.⁴⁴ descreveram, recentemente, uma abordagem clínica multidisciplinar no perioperatório de PRR que envolve encontro com uma enfermeira antes da cirurgia no qual são fornecidas instruções pré-operatórias e detalhes sobre o procedimento e pós-operatório, fornecimento de um livreto apropriado ao nível de alfabetização para reforçar os cuidados no período de recuperação, visita por um internista antes e após a cirurgia para otimização dos medicamentos, mobilização precoce, fisioterapia respiratória além do uso de bomba de PCA no POI com transição para medicamentos orais no primeiro dia pós-operatório. Ao adotar esta estratégia padronizada de cuidados os autores foram capazes de

reduzir o tempo de internação hospitalar de uma mediana de 3 (variação IQR, 3 a 4 dias) dias no para uma mediana de 2 (variação IQR, 2 a 3 dias; $p < 0,0001$). As taxas de complicação, atendimentos de urgência e readmissões hospitalares não foram significativamente diferentes nos grupos pré e após adoção deste planejamento de cuidados perioperatórios (17% vs. 21%, $p=0,80$; 12% vs. 12%, $p=0,95$; e 3% vs. 7%, $p=0,18$, respectivamente). A estratégia de cuidados perioperatórios dos pacientes submetidos a PRR em nossa instituição são muito próximos aos apresentados por estes autores, conforme apresentado na Tabela 1. Não utilizamos em nossa prática, entretanto, bomba de PCA de rotina no pós-operatório (apenas anestesia peridural no intra-operatório), o que não determinou dificuldade no controle da dor em nossos pacientes nem afetou nosso tempo de internação (nossa mediana de internação foi a mesma deste estudo); diversos estudos prévios também demonstraram que a dor após PRR pode ser controlada adequadamente sem uso de PCA⁴⁵. A analgesia pós-operatória poupando o uso de opióides parece sim ter impacto mais significativo em reduzir o tempo de internação, como já demonstrado em outras séries⁴⁶. Além disso, pelo menos quatro estudos ratificaram a importância da realimentação e deambulação precoces na redução do tempo de admissão hospitalar pós PRR^{10,11,47}.

O maior estudo avaliando o uso de uma estratégia focada de cuidado perioperatório e seu impacto na internação hospitalar pós PRR foi recentemente publicado por Chang et al.⁴⁸; os autores avaliaram 994 PRRs consecutivas, sendo que 561 pacientes foram tratados com estratégia de cuidados planejada para 3 dias de internação, 172 pacientes foram tratados durante um período de transição de 3 para 2 dias de internação e, finalmente, 261 pacientes foram

manejados objetivando-se tempo de internação de apenas 2 dias. Quarenta e nove dos 561 pacientes (8,7%) do primeiro grupo permaneceu internado mais tempo alvo de 3 dias; durante o período de transição, 99 de 172 pacientes (57,6%) receberam alta hospitalar no segundo dia pós-operatório e 73 pacientes (42,4%) receberam alta no terceiro dia pós-operatório; finalmente, apenas 14 de 261 pacientes (5,4%) do último grupo foram hospitalizadas por mais tempo que o seu alvo de 2 dias. A taxa de readmissão permaneceu constante em 3% durante todo o período do estudo, corroborando que a transição de uma estratégia de internação de 3 para 2 dias pode ser feito com sucesso sem comprometer a segurança dos pacientes e riscos de reinternação. O manejo pós-operatório destes pacientes foi, mais uma vez, similar ao adotado em nosso estudo e outros estudos prévios, incluindo dieta líquida no POI com progressão para dieta regular precocemente, analgesia com anti-inflamatórios não hormonais evitando uso de opióides e deambulação precoce na própria tarde após a cirurgia ou no primeiro PO. Em nossa série a taxa de reinternação foi de apenas 2,7%, corroborando os dados de Chang et al.⁴⁸ e reforçando a segurança da estratégia de alta precoce com baixos índices de readmissão hospitalar.

Estas estratégias de cuidados pós-cirúrgicos focadas na alta precoce tornaram os resultados perioperatórios da PRR competitivos até mesmo com os de suas contrapartidas minimamente invasivas, como PRVL e PRRA. Isto ficou claro no estudo conduzido por Nelson et al.²²; neste estudo, os pacientes submetidos a PRR foram conduzidos com analgesia pós-operatória utilizando AINH (sem uso de PCA e limitando uso de opióides), deambulação e realimentação precoces com o objetivo de alta hospitalar na tarde do primeiro PO. Noventa e quatro por cento dos pacientes submetidos a PRR receberam

alta no primeiro PO, sendo a mediana de tempo de internação 1,09 (média 1,23 dias; variando de 0,74 a 3,1). Os resultados obtidos com a PRRA na mesma instituição foram similares aos da PRR (97,5% receberam alta no primeiro PO; mediana de tempo de internação 1,03 dias, média de 1,17 dias variando de 0,63 a 8,9, $p>0,1$) reafirmando que a PRR pode ter um curso pós-operatório similar aos de técnicas minimamente invasivas desde que um manejo pós-operatório focado em alta precoce seja realizado. À primeira vista, os resultados obtidos por Nelson e colaboradores²² foram ligeiramente superiores aos de nossa série, com mediana de tempo de internação mais curto. Entretanto, a internação mais breve obtida por estes autores foi também acompanhada de maiores taxas de readmissões hospitalares (5% vs. 2,7% em nossa série; $p=0,043$) além de tendência a maior frequência de visitas não programadas ao consultório e pronto socorro (10% vs. 7,3%; $p=0,074$) que em nosso estudo. Alta hospitalar no primeiro dia pós PRR é sem dúvida factível em grande parcela dos pacientes, visto que mesmo em nossa série 40,4% dos pacientes receberam alta no primeiro PO; entretanto, aumentar as taxas de reinternação e passagens pelo pronto-socorro em troca de uma política agressiva de alta no primeiro PO para todos os pacientes indiscriminadamente pode gerar impacto negativo em termos de custos e nos indicadores de qualidade em saúde, além de gerar insegurança e insatisfação dos pacientes. Em nossa série, como já destacado, as taxas de reinternação e visitas não programadas foram similares entre pacientes que receberam alta precoce e os que tiveram internação prolongada, mostrando que a maioria dos pacientes recebeu alta precoce de maneira segura. Mesmo os pacientes que receberam alta em menos de 24hs em nosso serviço não apresentaram aumento nas taxas de reinternação (3,4% vs. 2,3%; $p=0,3307$) e

visitas não programadas ao ambulatório (7,85% vs. 6,96%; $p=0,623$), reafirmando o conceito de que, se respeitados os critérios de alta, períodos de internação bem curtos podem ser obtidos sem prejudicar a segurança dos pacientes.

Enquanto tempo de internação é considerado um marcador de eficiência, readmissão hospitalar é um marcador de destaque relacionado a qualidade dos serviços de saúde, sendo considerado de suma importância por diversas órgãos internacionais, incluindo organizações de acreditação como a “Joint Commission”, sociedades profissionais como “Society of Hospital Medicine”, organizações de controle de qualidade como o “National Quality Forum”, fontes pagadoras como “Medicare”, além de sistemas de saúde como “Veterans Affairs” (VA) ⁴⁹. Os custos relacionados a readmissão hospitalar são também extremamente elevados; estudo recente incluindo pacientes do Medicare, avaliou que o custo anual estimado com readmissões hospitalares chega a 17,4 bilhões de dólares⁴⁹⁻⁵¹.

O impacto da alta hospitalar precoce nas taxas de readmissão também foi acessado em recentes estudos. Kaboll et al.⁴⁶ avaliaram 4.124.907 admissões em 29 hospitais do sistema VA americano e demonstraram que a redução no tempo de internação hospitalar não ocorre obrigatoriamente às custas de aumento nas taxas de readmissão; nos últimos 14 anos o tempo médio de internação no sistema VA diminuiu em 27% (1,46 dias) sem nenhum aumento significativo na incidência de readmissão hospitalar. Entretanto, neste mesmo estudo, os hospitais que tenderam a dar alta mais cedo do que o esperado (considerando a doença de base e tendências gerais do tempo de internação) tiveram taxas significativamente maiores de readmissão (taxa de crescimento de

6% por cada dia menor de internação do que o esperado). Fica claro, assim, que um balanço ideal entre internação hospitalar e taxas de readmissão deve ser o objetivo final, de modo a obter o mais alto grau de eficiência sem prejudicar a qualidade no atendimento dos pacientes. Para tal, a adoção de critérios estritos de alta hospitalar respeitando não só as condições clínicas, mas também a logística e a segurança do paciente são fundamentais. Ao considerar alta com menos de 24 horas após a cirurgia outros fatores como distância da residência, horário da cirurgia realizada e outros critérios socioeconômicos passam a ter maior importância, especialmente em instituições públicas como a nossa. No próprio estudo de Chang et al.⁴⁸, previamente discutido, um dos preditores identificados para internação prolongada foi a existência de “problemas sociais” que incluíam questões logísticas (por exemplo, falta de meio de transporte ou acompanhante para transporte até a residência, a falta de assistência em casa, etc.) ou emocionais (por exemplo, “não me sinto pronto ou seguro para ir”).

As readmissões hospitalares especificamente após PR foram recentemente avaliadas em um estudo de base populacional sueco por Friðriksson et al.⁵²; dos 24.122 pacientes submetidos a PR na “Nationwide Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe)”, 2317 (10%) foram readmitidos não eletivamente; especificamente, 10% após PRR, 9% após PRRA e 11% após PRVL. Similarmente ao nosso estudo, a maioria das reinternações nesta série foi devida a complicações cirúrgicas (68%) sendo os motivos mais comuns infecções pós-operatórias e sangramento. Em nosso estudo, as três causas mais comuns de reinternação também foram cirúrgicas: necessidade de sondagem vesical (com cistoscopia/uretrotomia) (sete pacientes, 25%), infecção urinária (quatro pacientes, 14,3%), sangramento cirúrgico/hematúria (quatro pacientes,

14,3%). As taxas globais maiores de reinternações no estudo de Friðriksson provavelmente se devem a grande heterogeneidade de hospitais incluídos, sendo que os autores encontraram uma clara correlação entre volume cirúrgico do hospital e risco de reinternação (≥ 150 vs. < 30 RPs por ano: OR, 0,70; 95% CI, 0,60-0,81). Por fim, estes autores reforçam o conceito de que a alta precoce, desde que baseada em protocolos adequados, não se correlaciona com aumento nas taxas de reinternação; de fato, neste estudo, internação prolongada (e não alta precoce) se correlacionou com maior risco de readmissão, refletindo o fato de que complicações pós-operatórias imediatas podem levar à permanência hospitalar mais longa bem como a uma maior frequência de readmissões.

5.3 Complicações cirúrgicas

Comparações diretas entre as taxas de complicação em diferentes séries de PRR e a avaliação da correlação entre estas complicações e o tempo de internação hospitalar são limitadas devido às variações na definição e nos métodos de classificação de complicações cirúrgicas nos estudos atualmente publicados na literatura⁵³. Donat et al.⁵⁴ analisaram a qualidade dos estudos disponíveis avaliando complicações após diferentes cirurgias urológicas. Um total de 109 estudos foram identificados; destes, apenas 36 estudos reportaram a severidade das complicações e apenas 7 estudos usaram alguma classificação numérica. Parâmetros adicionais igualmente importantes na avaliação de complicações também foram frequentemente subnotificados, incluindo definições de complicações (ausente em 79% dos estudos), dados ambulatoriais

(ausente em 63%) além de dados sobre comorbidades (ausentes em 59% dos estudos publicados). Assim, a falta de padronização nas definições e sistemas de classificação das complicações pós PRR torna praticamente impossível comparar a morbidade cirúrgica entre diferentes séries e avaliar seu impacto sobre convalescença e readmissões hospitalares.

Felizmente, o Sistema de classificação Clavien²⁸ tem sido utilizado mais frequentemente em publicações recentes relatando complicações da PRR. Esse sistema foi proposto por Clavien et al.²⁸ inicialmente em 1992 e modificado em 2004; o sistema de classificação é simples, objetivo e reproduzível tratando-se de ferramenta importante hoje para a avaliação de resultados cirúrgicos de maneira padronizada. Nosso estudo constitui uma das poucas séries que avaliou complicações após PRR utilizando este sistema padronizado de classificação de severidade.

Entretanto, também está claro hoje que a utilização de um sistema padronizado de avaliação da severidade de complicações é apenas um dos requisitos a ser cumprido em estudos avaliando complicações cirúrgicas. Martin et al.⁵⁵ propuseram critérios estritos que devem ser seguidos em estudos relatando complicações cirúrgicas incluindo: métodos de coleta de dados, a duração do seguimento, presença de informação ambulatorial, definições de complicações, taxas de mortalidade e morbidade, complicações específicas de cada procedimento, sistema de graduação, tempo de permanência no hospital. Em uma das poucas séries de PRR disponíveis na literatura que seguiram estes critérios, Löppenberget al.⁵⁶ avaliaram 2893 pacientes operados entre 2003 e 2009 na mesma instituição; a taxa global de complicações em 30 dias foi de 27,7%, sendo 63,2% Grau I, 19,85% Grau II, 15,1% Grau III e 1,8% Grau IV. O

tempo médio de internação foi de 11 dias (variação IQR 10 a 12) e a taxa de mortalidade foi de 0,1%. A taxa global de complicações em nosso estudo foi inferior (14,5%); entretanto, a incidência de complicações significativas (Grau III e IV) foi similar em ambas as séries (5,4% em nosso estudo e 5,5% no estudo de Löppenberget al.⁵⁶). A disparidade se deve, portanto, a taxa de complicações menores (Clavien I e II) cuja incidência é extremamente dependente do método adotado para coleta de dados. Em nossa série as complicações foram pesquisadas ativamente nas consultas de retorno aos 15 dias (quando da retirada da sonda vesical de demora) e 90 dias após a cirurgia; Löppenberget al.⁵⁶ utilizaram um questionário padronizado enviado por e-mail ou através de ligações telefônicas (com índice de resposta de 92%), que pode ter sido mais sensível na detecção de complicações pós-operatórias de menor significado clínico. A mediana de tempo de internação foi inferior em nossa série (2 vs. 11 dias), entretanto, como já ressaltado, na série de Löppenberget al.⁵⁶ os pacientes foram mantidos internados até a retirada da sonda, procedimento comum em hospitais europeus. Nenhum óbito foi registrado em nossa série e a mortalidade registrada por Löppenberget al.⁵⁶ foi de apenas 0,1%.

As complicações menores (Clavien I e II) mais frequentes em nossa série foram transfusão de sangue (5,4%) e retenção urinária (1,5%) após a retirada da sonda vesical de demora (associada ou não a fistula urinária), resultados concordantes aos de diversas séries contemporâneas de PRR^{6,56}. A incidência de complicações maiores (Clavien III e IV) foi de apenas 5,4% (4,1% Grau III e 1,3% Grau IV) sendo a complicações mais comum estenose de colo vesical com necessidade de uretrotomia interna (1,8%). Tewari et al.⁵⁷ avaliaram recentemente, em uma revisão sistemática, dados de 167.184 PRRs coletados

a partir de 168 coortes diferentes; a média ponderada da taxa global de complicações ($17,9 \pm 9,1\%$), do tempo de internação hospitalar (incluindo apenas séries americanas, $3,1 \pm 0,5$ dias), das taxas de readmissão hospitalar ($3,0 \pm 2,6$ dias) e da taxa de transfusão de sangue ($16,5 \pm 12,5\%$) foram superiores aos de nosso estudo; deve-se ressaltar, entretanto, a grande heterogeneidade das séries incluídas nesta revisão em termos de experiência dos cirurgiões e hospitais, método de coleta de dados e período em que as cirurgias foram realizadas. Ainda assim, outras taxas de complicações específicas foram similares as reportadas em nossa série; a média ponderada das taxas de estenose de colo foi de $2,2 \pm 3,6\%$ ($1,8\%$ em nossa série), infarto do miocárdio $0,2 \pm 0,2\%$ ($0,2\%$ em nossa série); TEP $0,5 \pm 0,4\%$ ($0,2\%$ em nosso estudo) e TVP $1,0 \pm 0,6$ ($0,3\%$ no presente estudo).

Em relação a incidência e aos métodos de profilaxia de TVP/TEP adotadas em nossa instituição por ocasião deste estudo cabem aqui comentários importantes. Em 2004, o “American College of Chest Physicians” (ACCP) publicou suas orientações de profilaxia com diferentes recomendações para cirurgias de grande porte urológicas abertas e laparoscópicas; para PRR a recomendação era de utilizar ambas as profilaxias farmacológicas e mecânicas (recomendação Grau 1A, 1B), enquanto apenas deambulação precoce era recomendado para PRVL (recomendação Grau 1B), a menos que o paciente fosse considerado de alto risco (recomendação Grau 1C)⁵⁸. No entanto, as últimas diretrizes da ACCP, modificadas em 2012, passaram a recomendar que todos os pacientes (seja PRR ou PRVL) recebam profilaxia farmacológica (recomendação Grau 1B) e sugerem que a profilaxia mecânica também pode ser adicionada para a terapia de combinada (recomendação Grau 2C)⁵⁹. Em

contrapartida, nas recomendações sobre profilaxia de TVP/TEP em cirurgia urológica publicadas pela Associação Americana de Urologia (AUA) inicialmente em 2008 e atualizadas em 2011⁶⁰, não fica clara a necessidade profilaxia farmacológica sistemática em pacientes submetidos a PRR; o Painel recomendou a utilização de compressão pneumática intermitente (CPI) em todos os pacientes submetidos a procedimentos urológicos abertos sendo que fatores de risco deveriam ser considerados na indicação de regimes mais agressivos de profilaxia, como a combinação do uso de CPI com profilaxia farmacológica. A avaliação da prática de urologistas ao redor do mundo demonstra claramente estas incertezas em relação ao melhor método de profilaxia para fenômenos tromboembólicos durante PRR. Séries multi-institucionais demonstraram grande variação na utilização da profilaxia mesmo entre instituições de alto volume cirúrgico⁶¹. Uma pesquisa realizada entre urologistas americanos, em 2004, demonstrou que apenas 24% deles utilizavam profilaxia farmacológica para TEP de rotina no perioperatório de PRR⁶². Por sua vez, Wienberg et al.⁶³ publicaram recentemente um estudo observacional avaliando 94,709 homens submetidos a RP entre 2000 e 2010, sendo 68.244 (72,1%) PRRs e 26.465 (27,9%) PRRAs; 35.591 (52,2%) pacientes receberam apenas medidas mecânicas de profilaxia, 4945 (7,2%) receberam apenas profilaxia farmacológica, 7720 (10,6%) combinação das duas formas, enquanto que quase um terço dos pacientes (20.438, 30,0%) não recebeu nenhuma forma de profilaxia para TEV. Apesar da baixa adesão à profilaxia, apenas 245 eventos de TEV foram identificados (145 casos de TVP, 114 casos de TEP) representando uma incidência de apenas 0,25% de todos os procedimentos. Essa baixa incidência de TEV, mesmo na ausência de profilaxia farmacológica de rotina, foi reproduzida em outros estudos como o

publicado por Koya et al.⁶⁴; neste estudo os autores identificaram apenas 3 eventos tromboembólicos venosos em 1364 PRRs consecutivas (0,21%), sendo que nenhum destes pacientes recebeu profilaxia farmacológica (apenas compressão pneumática e deambulação precoce).

Baseando-se nos estudos acima descritos, adotamos rotineiramente em nosso serviço apenas profilaxia mecânica para TEV com uso peri e transoperatório de meia elástica de compressão gradual e deambulação precoce. Similarmente aos dados previamente citados, observamos em nosso estudo baixa incidência de fenômenos tromboembólicos (0,5%; três casos de TVP; dois casos de TEP), reforçando, assim, o questionamento sobre a real necessidade de profilaxia farmacológica combinada a profilaxia mecânica em todos os pacientes submetidos a PRR sem considerar a análise de fatores de risco específicos. Vale ressaltar que o risco de sangramento e a incidência aumentada de linfocelos com o uso de profilaxia farmacológica devem também ser pesados nesta análise de riscos e benefícios; um estudo clássico comparativo avaliou 73 pacientes consecutivos que receberam profilaxia farmacológica e um grupo controle de 89 pacientes que utilizou apenas meias elásticas de compressão gradual no perioperatório da PRR e demonstrou 7,8% de complicações hemorrágicas com uso de heparina versus nenhuma complicação no grupo controle⁶⁵; Gotto et al.⁶⁶ avaliaram recentemente 4173 pacientes consecutivos submetidos a PRR ou PRVL e linfadenectomia pélvica e demonstraram que o uso de heparina de baixo peso molecular foi o principal preditor independente para ocorrência de linfocelos sintomáticos (HR. 6,7 IC 95% 1,5–30,1; $p = 0,013$).

5.4 Achados Histopatológicos

Os achados histopatológicos em nossa série foram compatíveis com os de coortes contemporâneas de PRR. Na revisão sistemática de Tewari et al.⁵⁷ os dados de estadiamento patológico de 79,193 PRRs foram avaliados demonstrando uma média ponderada de doença confinada a próstata (pT2) de $68,8 \pm 8,8\%$ e $28,6 \pm 7,5\%$ de tumores pT3; resultados muito similares foram obtidos na presente série onde 26% dos pacientes apresentaram estadiamento pT3 e 74% apresentavam doença órgão confinada (pT2). Também as taxas de margens positivas foram similares entre esta revisão sistemática e nosso estudo. A média ponderada das taxas de globais de margem comprometida avaliada por Tewari et al.⁵⁷ foi de $24,2 \pm 9,8\%$, enquanto que para tumores pT2 foi de $17 \pm 8,8\%$ e $42,6 \pm 14,4\%$ para tumores pT3; em nosso estudo a taxa global de margens positivas foi de 26,6%, sendo 23,3% em tumores pT2 e 36,2% em tumores pT3. Estes resultados são também comparáveis aos obtidos por Coelho et al.⁶ ao avaliarem apenas centros de alto volume em PRR no mundo (taxa global de margens 24%, em tumores pT2 16,8% e em pT3 42%). Tais achados atestam, mais uma vez, a qualidade dos cirurgiões envolvidos na realização da PRR em nossa instituição; vale ressaltar que em recente análise da curva de aprendizado da PRR, incluindo quatro dos maiores centros acadêmicos dos EUA, Vickers et al.⁶⁷ demonstraram que foram necessários pelo menos 250 casos para diminuir a taxa de margens positivas de 40,1% para 25,2% (diferença absoluta 14,9%, IC 95%, 11,3%-18,2%).

Estudos prévios avaliaram a possível correlação entre características histopatológicas indicativas da agressividade do tumor com recuperação pós-

operatória, tempo de internação e risco de complicações. Muitos urologistas deixaram de indicar PRR nas últimas décadas em pacientes com tumores mais agressivos pela percepção de que a cirurgia seria acompanhada de dificuldades técnicas e maior morbidade perioperatória⁶⁸. Entretanto, diversas séries recentes atestaram a segurança da PRR nestes pacientes demonstrando taxas de complicações e tempo internação hospitalar similares aos da PR em doença de baixo risco confinada a próstata. Berglund et al.⁶⁹ examinaram uma coorte de 281 pacientes com doença localmente avançada (dos quais 31% receberam terapia de privação androgênica neoadjuvante e/ou quimioterapia); a média de internação foi de 2 dias e a taxa global de complicações 9,7%, resultados similares aos obtidos com PRR em pacientes com doença órgão confinada na mesma instituição. Por sua vez, Ward et al.⁷⁰ examinaram 5652 homens submetidos a PRR na “*Mayo Clinic*”; dentro de um subgrupo de 842 casos de tumores localmente avançados (pT3) a taxa de complicações também foi similar à de pacientes com doença órgão confinada. Por fim, no já citado estudo de Loppenberg et al.⁵³, não foi encontrada correlação entre características histopatológicas ou clínicas (PSA, estadiamento clínico ou classificação de risco) e a incidência de complicações pós-operatórias.

Em nossa série, nenhuma das características histopatológicas de agressividade tumoral (volume tumoral, grau de Gleason, margens cirúrgicas) ou mesmo parâmetros clínicos de agressividade (PSA, estratificação de risco da NCCN, estadiamento clínico) apresentou correlação com o tempo de internação hospitalar na análise multivariada (conforme discutiremos em detalhes no próximo tópico), confirmando que o curso pós-operatório da PRR em pacientes de alto risco pode ser similar ao de pacientes com doença de risco baixo ou

intermediário confinada a próstata. Devemos ressaltar, entretanto, que nenhum paciente incluído em nossa série foi submetido a linfadenectomia ampliada. Nossa conduta institucional, por ocasião deste estudo, era a de não oferecer linfadenectomia ampliada de rotina (mesmo em tumores de alto risco) baseando-se na ausência de estudos com bom nível de evidencia confirmando o papel terapêutico da linfadenectomia em câncer de próstata. Desta forma, em todos os pacientes nos quais a linfadenectomia foi realizada nesta série (63%) apenas a cadeia obturatória foi removida bilateralmente. Aspecto interessante é o de que existe hoje em andamento em nossa instituição um estudo prospectivo randomizado avaliando o impacto da linfadenectomia ampliada versus obturatória em pacientes com câncer de próstata de risco intermediário e alto; mais de 290 pacientes foram recrutados até o momento⁷¹.

O impacto da linfadenectomia ampliada no aumento da taxa de complicações, prolongamento do tempo de internação e aumento da taxa de readmissões já foi bem estabelecido em estudos prévios. Briganti et al.⁷² analisaram a influência da linfadenectomia ampliada nos resultados perioperatórios em 963 PRRs realizadas por cirurgiões experientes; em pacientes submetidos a dissecação linfonodal estendida a taxa global de complicações foi de 19,8% versus 8,2% nos doentes tratados com linfadenectomia limitada ($p < 0,001$). Da mesma forma, a linfadenectomia ampliada correlacionou-se com internação hospitalar significativamente prolongada (9,9 vs. 8,2 d; $p < 0,001$) mesmo após ajuste para PSA e características clínicas e patológicas do tumor. Na série de Loppenberg et al.⁵⁶, linfadenectomia também foi um preditor independente de complicações maiores (Clavien III e IV) e internação prolongada (HR 2,023; $p=0,005$). Finalmente, Clark

et al.⁷³ reafirmaram maior índice de complicações com a linfadenectomia ampliada em estudo avaliando 123 pacientes submetidos à PR. Estes pacientes foram randomizados para uma dissecação linfonodal estendida à direita ou esquerda associada a uma dissecação limitada contralateral; complicações possivelmente atribuíveis à dissecação linfonodal (incluindo linfocele, edema de membros inferiores , TVP, lesão ureteral) ocorreram 3 vezes mais frequentemente no lado da dissecação estendida. Esperamos adicionar dados à esta literatura em breve com o termino de nosso estudo randomizado.

5.5 Preditores de internação prolongada incluindo variáveis pré-operatórias

Como discutido previamente, construímos inicialmente um modelo incluindo apenas variáveis pré-operatórias; o objetivo deste modelo era investigar fatores que podem prever uma internação prolongada baseando-se apenas em parâmetros clínicos e características tumorais disponíveis através do estadiamento clínico antes do procedimento cirúrgico. Desta maneira, os achados deste modelo podem ser utilizados no aconselhamento mais fidedigno de pacientes no pré-operatório em relação ao que esperar em termos de internação hospitalar após PRR; adicionalmente, hospitais e fontes pagadores podem utilizar estes dados para planejamento de custos e gestão da disponibilidade de leitos de acordo com as características dos pacientes aguardando realização de PRR em cada instituição. Como já descrito, avaliamos tanto ICCa como ICC e idade separadamente e testamos o efeito preditor do ICC tanto como variável binária como contínua (análise de sensibilidade). Neste

modelo pré-operatório, identificamos como preditores independente de internação prolongada o ICCa tanto como variável binária ou contínua, escore de ASA 3, volume prostático no USG-TR e raça negra. Ao avaliarmos idade e ICC não ajustado separadamente no modelo confirmamos os mesmos preditores de internação prolongada (escore asa 3, volume prostático e raça negra, apenas com pequenas variações não significativas nos valores de OR) e demonstramos que também idade e ICC não ajustado (variável contínua ou binária) estão correlacionados isoladamente de maneira independente com internação prolongada.

Os preditores independentes identificados em nosso estudo são similares aos observados em outras séries da literatura. O impacto da presença de comorbidades e da idade no tempo de internação pós PRR foi confirmado em 2 estudos recentes. Kelly et al.⁷⁴ avaliaram 2411 PRRs do Registro de Câncer Irlandês entre 2002 e 2009; a mediana de tempo de internação foi de 8 dias e na análise ajustada os principais preditores de internação prolongada foram pacientes solteiros (OR=1,71 CI 95% 1,25-2,34), presença comorbidades (OR=1,64, IC 95% 1,25-2,16) e estágio avançado (III-IV; OR 2,19, 95% CI 1,44-3,34). Adicionalmente, pacientes submetidos a tratamento em hospitais de alto volume (mediana anual PRRs >49) ou por cirurgiões de alto volume (volume anual >17 PRRs) tiveram chances significativamente menores de ter internação prolongada (OR=0,34, IC 95% 0,26-0,45; OR=0,55, IC 95% 0,42-0,71, respectivamente). As comorbidades no estudo de Kelly et al.⁷⁴ foram avaliadas utilizando o índice de Elixhauser⁷⁵, que inclui amplo espectro de 31 comorbidades e demonstrou poder de discriminação superior ao o ICC para prever mortalidade hospitalar em estudos prévios⁷⁶. A metodologia da

Elixhauser⁷⁵ não atribui nenhum peso às 31 comorbidades definidas, nem considera idade, concentrando-se exclusivamente no número de patologias presentes. Desta forma, a presença de qualquer uma das comorbidades listadas no índice de Elixhauser neste estudo correlacionou-se com chance 64% maior de internação prolongada em relação aos pacientes sem comorbidades. Comparativamente, quando consideramos o ICC não ajustado em nossa série, a presença de comorbidades (ICC $\geq$ 1 vs. 0) correlacionou-se com chance 82% maior de internação prolongada; por sua vez, ao avaliarmos o ICC como variável contínua observamos que cada aumento de 1 ponto no índice correlacionou-se com risco 40% maior de internação prolongada.

Trinh et al.²³ publicaram recentemente análise do “Nationwide Inpatient Sample”, uma base de dados administrativos de 1044 hospitais americanos (públicos e acadêmicos) distribuídos em 40 estados; dados de 89.883 PRs entre 2001 e 2007 foram avaliados. Internação prolongada foi definida como admissão hospitalar maior que 3 dias (percentil 75); os autores observaram que as taxas de internação prolongada caíram de 28,9% entre 2001 e 2003 para 14,4% entre 2006 e 2007 corroborando a melhoria nos cuidados perioperatórios da PRR nos últimos anos. Na análise multivariada, os preditores de internação prolongada foram idade (como variável contínua; OR 1,01; IC95% 1,01-1,02), ano da realização da cirurgia (2006-2007 vs. 2001-2003 OR 0,50; IC95% 0,48-0,53), volume cirúrgico (3º tercil vs. 1º tercil, OR 0,21; IC 95% 0,20-0,23), localização do hospital (Oeste vs. Nordeste, OR 0,67; IC 95% 0,63-0,71), presença de comorbidades (ICC $\geq$ 1 vs. ICC 0, OR 1,32; IC95% <0,001), abordagem cirúrgica (minimamente invasiva vs. PRR, OR 0,61; IC 95% 0,54-0,69), raça (negro versus brancos, OR 1,52; IC 95% 1,42-1,62), tipo de seguro de saúde (Medicare versus

privado, OR 1,21 IC 95%; 1,16-1,28) e presença de complicações cirúrgicas (OR 6,86; IC 95% 6,54-7,19). Confirmando os nossos achados, Trihn et al.²³ observaram que tanto ICC como idade foram preditores de internação prolongada individualmente; cada ano de idade a mais correlacionou-se com aumento de 1% no risco de internação prolongada na série de Trihn et al.²³ e 5% em nossa série; por sua vez, a presença de comorbidades aumentou em 32% risco de admissão hospitalar prolongada na série de Trihn et al.²³ e 82% em nossa série. A correlação entre presença de comorbidades e idade com tempo de internação parece lógica; pacientes mais idosos e com comorbidades necessitam, de modo geral, maior tempo para restabelecer suas condições basais, reiniciarem dieta e deambulação e estarem seguros para receber alta hospitalar. Exames pós-operatórios são solicitados como maior frequência para promover controle clínico das comorbidades assim como o risco de complicações é maior nesta população⁷⁷.

A classificação de ASA tem sido pouco utilizada na literatura recente sobre câncer de próstata por provável desconhecimento dentre a classe urológica de seu potencial como fator prognóstico nesta população de pacientes⁴²; entretanto, a importância desta classificação como preditor de complicações, tempo de internação e mortalidade pós PRR já foi demonstrada em diversos estudos prévios. Como já ressaltamos, estudos recentes demonstraram que a classificação de ASA tem maior poder de discriminação que o próprio ICC em termos de sobrevida global e mortalidade por outras causas (não-câncer) em pacientes submetidos a PRR; Froehner et al.⁴² em estudo com 444 pacientes consecutivos e seguimento médio de 6 anos, demonstraram que a classificação de ASA é uma ferramenta acurada para melhorar a classificação prognóstica de

comorbidades em pacientes de PRR. Por sua vez, Dillioglulugil et al.⁷⁸ avaliaram 472 pacientes submetidos a PRR e demonstraram que a classificação ASA 3 correlacionou-se com um risco três vezes maior de complicações, permanência hospitalar prolongada, maior necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva além de transfusões de sangue mais frequentes. As complicações maiores foram quase 3 vezes mais frequentes na classe 3 (21,3%) do que na classe 1 ou 2 (7,6%) ($p<0.005$); 20% dos pacientes considerados ASA 3 precisaram de transfusão e 2,7% morreram no perioperatório. Nossos resultados confirmam esta forte correlação entre a classe ASA 3 e os resultados perioperatórios da PRR; em nossa regressão logística pacientes ASA 3 tiveram risco 3,2 vezes maior de internação prolongada comparados aos pacientes ASA 1. Não há dúvida de que a avaliação da comorbidades no pré-operatório da PRR de acordo com a classificação ASA permite otimizar o aconselhamento dos pacientes em relação a convalescença pós-cirúrgica além de permitir, especificamente nos pacientes ASA 3, uma avaliação mais racional dos riscos e benefícios da PRR frente as outras opções de tratamento disponíveis.

O impacto do volume prostático nos resultados perioperatórios da PRR também já foi evidenciado em coortes prévias. Meraj et al.⁷⁹ avaliaram preditores de complicações em 117 PRRs; o peso da próstata foi um preditor independente de complicações maiores, sendo que próstatas acima de 37g foram associadas com risco 10 vezes maior de complicações. A análise também indicou uma correlação positiva estatisticamente significativa entre o peso da próstata e sangramento intra-operatório ($p=0,046$). Similarmente, na já descrita série de Loppenberg et al.⁵⁶, o volume prostático foi um preditor independente de complicações de alto grau (HR. 1,013, $p=0,004$). Por sua vez, HSU et al.⁸⁰

avaliaram 1024 PRRs realizadas por um único cirurgião e demonstraram que o volume da próstata foi significativa e diretamente correlacionado com a perda sanguínea estimada ($P<0,02$), taxa de transfusão de sangue ($P<0,01$) e tempo de internação hospitalar ($P<0,01$); a taxa de transfusão foi 2,5 vezes maior em homens com volume prostático maior do que 50 cm^3 (chamado de grupo 4) do que em homens com volume prostático menor que 25 cm^3 (grupo 1); o tempo médio de internação também foi mais curto no grupo 1 (2.25 ± 0.07 dias) do que no grupo 4 (2.40 ± 0.05 , $p=0,011$).

Talvez um dos achados mais intrigantes do nosso modelo de regressão seja a correlação entre raça negra e internação prolongada; pacientes negros tiveram uma chance aproximadamente duas vezes maior de internação prolongada em relação a pacientes de raça branca. Achado similar foi obtido por Trinh et al.²³; na análise por estes autores do “Nationwide Inpatient Sample” (já descrita em detalhes acima), pacientes negros apresentaram uma chance 52% maior de internação prolongada em relação aos pacientes brancos; entretanto, os autores não discutiram os potenciais motivos para tal desfecho. Em nossa série, as explicações para este resultado envolvem, provavelmente, variáveis não incluídas em nosso modelo de regressão e que estão potencialmente ligadas à raça negra (variáveis de confusão). Como já ressaltamos, no estudo de Chang et al.⁴⁸, um dos preditores identificados para internação prolongada foi a existência de “problemas ou limitações socioeconômicas” (por exemplo, falta de meio de transporte ou acompanhante para transporte até a residência, a falta de assistência em casa, etc.). No Brasil, segundo dados recentes do IBGE⁸¹, um trabalhador negro ganha, em média, pouco mais da metade (57,4%) do rendimento recebido pelos trabalhadores de cor branca. Em termos numéricos,

estamos falando de uma média salarial de R\$ 1.374,79 para os trabalhadores negros, enquanto a média dos trabalhadores brancos ganha R\$ 2.396,74; além disso, dados do IBGE de 2013⁸¹ demonstram que enquanto 22% da população branca tinha ensino médio completo naquele ano, menos 10% dos negros haviam atingido mesmo grau de escolaridade. Desta forma, fatores socioeconômicos podem justificar a internação mais prolongada obtida entre negros em nossa série. Infelizmente, dados sobre renda e condições sociais dos pacientes não estão disponíveis para avaliação em nossa base de dados no ICESP impedindo a inclusão destas variáveis em nosso modelo de regressão.

Disparidades nos resultados da PRR entre brancos e negros foram observadas também em estudo americano recente; Schmid et al.⁴¹ analisaram os resultados de uma grande coorte de base populacional de homens americanos com câncer localizado de próstata (dados do SEER-Medicare) submetidos à PR; 26.482 pacientes foram avaliados e os autores demonstraram que homens negros submetidos à PR como tratamento definitivo tenderam a ter períodos mais longos de espera pela cirurgia (cirurgia em menos de 3 meses do diagnóstico para negros vs. brancos, OR, 0,65 [IC 95%, 0,59-0,71]; $P < .001$), foram submetidos a dissecação linfonodal com menos frequência (OR, 0,76 [IC 95%, 0,66-0,80]; $P < .001$), foram mais propensos a visitas ao departamento de emergência (em 30 dias: OR, 1,48 [IC 95%, 1,18-1,86]) e tiveram maior índice de readmissão ao hospital (em 30 dias: OR, 1,28 [IC 95%, 1,02-1,61]). Segundo avaliação dos próprios autores, este estudo documenta clara evidência de que a qualidade dos cuidados em pacientes submetidos a PR nos Estados Unidos difere entre brancos e negros. As disparidades em termos de incidência de comorbidades entre as raças, bem documentada em estudos prévios⁸²⁻⁸³, pode

justificar algumas das disparidades nestes resultados encontrados; entretanto, tais diferenças não explicam o fato de que os pacientes negros são mais propensos a esperar mais tempo para a sua cirurgia e são menos propensos a receberem dissecação linfonodal quando submetidos a PR. Vale ressaltar que em nosso estudo todos os pacientes foram tratados pelo mesmo corpo clínico, no mesmo hospital e seguindo as mesmas diretrizes de cuidados, sendo improvável que diferenças nos cuidados perioperatórios entre as raças justifiquem o tempo de internação mais prolongado observado entre negros; além disso, em nosso modelo de regressão logística raça negra foi um preditor independente de internação prolongada, mesmo após ajuste por comorbidades, de modo a disparidade da incidência de comorbidades entre raças não justifica os resultados encontrados em nossa série.

Por fim, um outro possível fator não avaliado em nosso estudo que poderia explicar a internação mais prolongada entre negros é o controle da dor pós-operatória. Já foi bem documentado que pacientes negros apresentam menor tolerância à dor do que indivíduos brancos, seja ela desencadeada por calor, frio ou dor isquêmica⁸⁴⁻⁸⁶. Em estudo recente, Edwards e colegas⁸⁶ avaliaram diferenças étnicas de tolerância com relação tanto a dor clínica como experimentalmente induzida; 337 pacientes com dor crônica referenciados a um centro de tratamento multidisciplinar (68 negros e 269 brancos) participaram do estudo. Além de completar uma série de questionários padronizados que avaliam dor crônica, os participantes foram submetidos a um procedimento de esforço submáximo com torniquete (procedimento experimental para avaliar tolerância um estímulo nocivo controlado). Participantes negros relataram significativamente maior intensidade da dor percebida e maior incapacidade

relacionada à dor do que os brancos; além disso, os brancos demonstraram maior tolerância à dor durante estímulo isquêmico. Estes efeitos mantiveram-se estatisticamente significativa ($p < 0,05$) mesmo após ajuste de diversas co-variáveis. Desta forma, é possível que os pacientes negros tenham necessitado maior tempo de internação para controle da dor no pós-operatório com analgésicos parenterais. Infelizmente, a escala de dor não foi feita de maneira sistemática e padronizada em todos os pacientes no pós-operatório, de modo que dados do controle da dor não estão disponíveis para avaliação em nossa base de dados.

5.6 Preditores de internação prolongada incluindo fatores pré, intra e pós-operatórios combinados

Um modelo de regressão logística incluindo as variáveis pré-operatórias combinadas com fatores intra e pós-operatórios foi, finalmente, construído; mais uma vez, avaliamos neste modelo tanto o ICCa como ICC e idade separadamente e testamos o efeito preditor do ICC tanto como variável binária como contínua (análise de sensibilidade). O objetivo deste modelo era identificar variáveis relacionadas também com o cuidado intra e perioperatório dos pacientes que fossem potencialmente modificáveis afim de minimizar o tempo de internação e melhorar a eficiência do manejo dos pacientes durante e após a PRR.

Ao incluir as variáveis intra e pós-operatórias no modelo de regressão, tanto o ICCa (contínuo ou binário) ou ICC e a idade isoladamente, como o escore de ASA 3, a raça negra e peso/volume prostático (aqui incluído como peso do

espécimen cirúrgico) mantiveram sua correlação estatisticamente significativa com internação prolongada. Todas as variáveis tiveram pequenas variações nos seus valores de *Odds Ratio* confirmando, assim, a correlação independente destes preditores com o tempo de internação hospitalar. Foram identificados, adicionalmente, como preditores independentes neste modelo o tempo operatório (variável contínua), a presença de complicação de qualquer grau ou presença de complicações maiores (Clavien III e IV).

O impacto das complicações cirúrgicas no tempo de internação hospitalar foi estabelecido claramente também em outras séries; esta correlação parece ser inequívoca e óbvia, visto que pacientes que sofrem complicações precisam de mais tempo internados para o diagnóstico, tratamento e recuperação destas complicações^{23,48,87}. No já citado estudo de Trinh et al.²³, a presença de complicações foi o mais importante preditor de internação prolongada; pacientes que apresentaram complicações perioperatórias tiveram um risco 7 vezes maior de internação prolongada comparados a pacientes sem complicações. Na série de Chang et al.⁴⁸, por sua vez, complicação perioperatória também foi um preditor independente de maior tempo de internação; as taxas de complicação foram significativamente menores ($p=0,013$) no grupo de pacientes que recebeu alta com 2 dias (2,3%) em comparação com o grupo que ficou 3 dias internado (7,0%). Finalmente, em estudo retrospectivo, Gardner et al.⁸⁷ avaliaram 313 pacientes submetidos a PR em uma única instituição entre 1988 e 1996; os preditores de internação prolongada nesta série foram ano de realização da cirurgia ($p<0,001$), uso de anestesia peridural ($p=0,005$), presença de complicações cirúrgicas ($p<0,001$), idade ($p=0,027$) e uso de narcóticos no pós-operatório ($p=0,001$); dentre estes preditores a data da cirurgia e a presença de

complicações foram as variáveis de maior importância no modelo de regressão. Em nosso estudo, a presença de complicações (qualquer complicação ou complicações maiores) esteve associada com risco aproximadamente 2 vezes maior de internação prolongada, constituindo uma das principais variáveis preditoras juntamente com escore de ASA 3.

Por fim a correlação entre tempo operatório prolongado e incidência de complicações e internação prolongada também foi confirmada em outros estudos. Rabbani et al.⁸⁸ avaliaram 4592 pacientes consecutivos submetidos a PRR (3458) ou PRVL (11340) em uma única instituição. A mediana de tempo de internação para PRR nesta série foi de 3 (variação IQR, 3-4) dias; na análise multivariada, tempo operatório foi identificado com um preditor independente de complicações cirúrgicas de qualquer grau ($p=0,001$), juntamente com ICC ($p<0,001$), IMC ($p=0,01$), sangramento estimado ($p=0,006$) e também a raça negra ($p=0,027$), resultados muito próximos dos obtidos em na presente série. Abel et al.⁸⁹, por sua vez, avaliaram o impacto no tempo operatório no risco de eventos tromboembólicos em uma coorte de 549 PRs; durante os primeiros 30 dias de pós-operatório; 10 pacientes (1,8%) apresentaram evento tromboembólico (TVP em 7 e TEP em 3) sendo que cada aumento de 30 e 60 minutos no tempo operatório correlacionou-se com aumento de 1,6 e 2,8 vezes no risco de TEV. Em nossa série, cada minuto adicional de tempo operatório correlacionou-se com aumento estatisticamente significativo de 0,6 a 0,7% nas chances de internação prolongada.

Tanto a taxa de complicações como tempo operatório podem ser considerados variáveis potencialmente modificáveis afim de reduzir os riscos de internação prolongada. Os principais fatores que pode determinar redução clara

de ambas as variáveis, com subsequente impacto no tempo de internação, são a experiência do cirurgião e o volume de cirurgias do hospital. Está claro na literatura que cirurgiões mais experientes e hospitais de alto volume tendem a reduzir as taxas de complicação, tempo operatório e até os custos relacionados ao procedimento; Judge et al.⁹⁰ avaliaram recentemente 18.027 RPs realizadas entre 1997 e 2004 em hospitais do Serviço Nacional de Saúde Inglês. O tempo médio de permanência hospitalar foi de 6 dias e diminuiu 2,96% (IC 95%, 1,98-3,92; $P < 0,001$) por quintil de aumento no volume cirúrgico do hospital; a probabilidade de complicações hemorrágicas em 30 dias diminuiu 6% (IC 95% 1-11; $P = 0,02$) e as complicações médicas diminuíram 10% (IC 95% 0-19; $P = 0,04$) por quintil de aumento no volume cirúrgico de hospital. Também as reinternações dentro de um ano diminuíram 15% (IC 95% 6-22; $P = 0,001$) e complicações geniturinárias em 5% (IC 95% 2-8; $P = 0,002$), por quintil de aumento no volume cirúrgico do hospital. Williams et al.⁹¹, similarmente, avaliaram dados de custo de 11.048 RPs do SEER-Medicare de acordo com o volume cirúrgico do hospital e cirurgiões; cirurgiões de maior volume trabalhando em hospitais de alto volume (custo para cirurgião de baixo volume \$11.271; intermediário \$10.638; alto \$9,529; $p=0,002$) obtiveram os menores custos com PR. Extrapolando estes dados para o nível nacional nos EUA, o encaminhamento de pacientes para cirurgiões alto volume de PR em hospitais de referência poderia levar a uma economia de mais de 28,7 bilhões de dólares.

Finalmente, diversos estudo já demonstraram que cirurgiões mais experientes conseguem reduzir a taxa de complicações da PR. Coelho et al.⁵³ demonstraram, em uma série de 2500 PRRAs realizadas por cirurgião único, diminuição na taxa de complicações de 9,3% nos primeiros 300 casos da série

para 3,3% nos últimos 300 casos. Hu et al.⁹², utilizando dados de uma amostra aleatória de beneficiários do Medicare, identificaram 2.292 homens submetidos à PR em 1.210 hospitais americanos por 1.788 cirurgiões, entre 1997 a 1998; os hospitais foram classificados como de alto volume (≥ 60 PRs por ano) ou baixo volume (< 60 PRs por ano) de acordo com o volume de PRs durante um período de 2 anos consecutivos. Também os cirurgiões foram classificados como de alto volume (≥ 40 PRs por ano) ou baixo volume (< 40 PRs por ano) de acordo com o número de cirurgias realizadas anualmente; os resultados demonstraram que cirurgiões de alto volume tiveram a metade do risco de complicações (OR = 0,53; IC 95% 0,32-0,89) e menor tempo de internação (4,1 vs. 5,2 dias, $p = 0,03$) em comparação com cirurgiões de baixo volume. Além disso, hospitais de alto volume tiveram menor incidência de estenose de anastomose (OR = 0,72; IC 95% 0,49-1,04) que instituições de baixo volume de PR. Finalmente, em revisão sistemática recente, Wilt et al.⁹³ compilaram dados de 17 estudos avaliando o impacto do volume cirúrgico hospitalar e/ou do cirurgião sobre a morbimortalidade pós PRR; estes autores demonstraram que hospitais com volumes acima da média (> 43 PRs por ano) tiveram mortalidade (diferença de taxa 0,62, 95% CI 0,47-0,81) e morbidade pós-operatória (diferença da taxa de -9,7%, IC 95% -15,8, -3,6) significativamente menores. Os hospitais de ensino também tiveram taxa 18% (IC 95% -26, -9) menor de complicações relacionados à cirurgia. Em relação à experiência do cirurgião individualmente, a taxa de complicações tardias foi 2,4% menor (IC 95% -5, -0,1) e a taxa de incontinência a longo prazo foi 1,2% inferior (IC 95% -2,5, 0,1) para cada 10 PRs adicionais realizadas pelo cirurgião anualmente. O tempo de permanência hospitalar também foi menor de acordo com o volume do cirurgião; os pacientes operados

por cirurgiões que executam mais de 15 PRs/ano (4º quartil da série) tiveram estadia hospitalar 3,3 dias mais curta (IC 95% 0,5-6,1) do que pacientes operados por cirurgiões que realizam menos de 3 cirurgias por ano (1º quartil).

Nossa instituição combina as duas características fundamentais para otimizar os resultados da PR: trata-se de hospital de alto volume cirúrgico (>500 PRs/ano) e com corpo clínico de cirurgiões altamente experientes (todos com mais de 300 PRs realizadas), o que justifica os excelentes resultados perioperatórios e oncológicos obtidos em nossa série. Entretanto, devemos lembrar que o ICESP é uma instituição de ensino e que os procedimentos foram efetivamente realizados por residentes em treinamento sob supervisão próxima do corpo de cirurgiões. É possível que a participação dos residentes tenha prolongado o tempo cirúrgico e afetado indiretamente as taxas de complicações e até mesmo o tempo de internação hospitalar; todavia, precisar o real impacto da atuação dos residentes nos procedimentos sobre os desfechos aqui apresentados é impraticável frente aos dados disponíveis em nossa base de dados. Podemos inferir, contudo, que a supervisão próxima oferecida pelo nosso experiente corpo de cirurgiões permitiu que nossos resultados fossem próximos aos de hospitais e cirurgiões de maior volume no mundo.

5.7 Limitações e fatores positivos do estudo

Nosso estudo tem uma série de limitações. Em primeiro lugar, a taxa complicações pós-operatórias pode ter sido subestimada; sobretudo complicações menores e aquelas que foram atendidas em outros serviços e não foram reportadas para nossa instituição (ou foram consideradas menores e não contabilizadas) e até mesmo visitas ao ambulatório não registradas em prontuário podem ter sido perdidas e subnotificadas. Em segundo lugar, a nossa série representa os resultados de um centro de alto volume cirúrgico especializado no tratamento de câncer; desta forma, nossos resultados podem não ser representativos dos urologistas gerais atuando em ambiente comunitário. Cabe ressaltar ainda que a participação de residentes no procedimento cirúrgico prejudica a avaliação do impacto da experiência do cirurgião nos resultados obtidos em nossa série. Em terceiro lugar, a ausência de dados sobre aspectos socioeconômicos potencialmente correlacionados com tempo de internação (por exemplo, renda, distância entre a residência e o hospital, disponibilidade de familiares para auxílio no pós-operatório) impossibilita a avaliação destas possíveis variáveis de confusão em nossos modelos de predição; sem dúvida, confusão residual pode explicar pelo menos em parte alguns dos achados observados, dado que outros fatores complexos e desconhecidos envolvidos na seleção dos pacientes podem ter ficado de fora do modelo de regressão. Finalmente, é importante destacar que o ICCa, utilizado como um dos principais instrumentos para avaliação de comorbidades nesse estudo, é um índice inicialmente concebido para quantificar doenças graves em pacientes internados; desta forma, este instrumento não aborda toda a gama de comorbidades comuns

entre os pacientes com câncer de próstata, como hipertensão, doença pulmonar e doença arterial coronariana (na ausência de um infarto do miocárdio), hiperlipidemia e asma.

Dentre os pontos positivos do estudo destacamos a completude dos dados coletados em todos os pacientes incluídos na análise, permitindo confecção de modelos de regressão com alto poder estatístico. Trata-se de uma das maiores séries nacionais de PRR já coletadas e a primeira a avaliar resultados perioperatórios de forma padronizada, seguindo não apenas o sistema de graduação de Clavien²⁸, mas também os critérios de Martin⁵⁵. Como já destacamos, séries de PRR relatando complicações e morbidade perioperatórias através de metodologia padronizada são fundamentais para o acurado aconselhamento dos pacientes além de facilitar a comparação de resultados entre diferentes instituições e abordagens cirúrgicas; tais séries são, entretanto, escassas e nosso trabalho agrega importantes achados ao corpo desta literatura. Claramente, nossos dados demonstram resultados e expectativas realistas para os pacientes que realizam PRR no Brasil.

5.8 Implicações práticas do estudo

A identificação de fatores que se correlacionam com maior tempo de internação após PRR pode impactar em diferentes aspectos de nossa prática institucional. Em primeiro lugar, a avaliação do tempo médio de internação, taxa de complicações, readmissões hospitalares e visitas ao pronto atendimento/ambulatório permite melhor planejamento, por nossos gestores, dos gastos institucionais no tratamento de pacientes com câncer de próstata

localizado, visando adequar o volume de atendimentos ao orçamento e recursos disponíveis. Em segundo lugar, a avaliação destes dados auxilia no aconselhamento fidedigno dos pacientes submetidos a PRR em nosso meio, permitindo adequar as expectativas individuais dos pacientes aos reais resultados obtidos com a PRR; vale ressaltar aqui que aconselhamento adequado e aproximação entre expectativas pré-operatórias e resultados obtidos são fatores determinantes sobre o grau de satisfação e arrependimento dos pacientes após PRR, como demonstrado em estudos prévios⁹⁴. Mais do que isso, nosso estudo permite aconselhamento específico para cada paciente de acordo com suas características individuais pré-operatórias; podemos orientar, por exemplo, pacientes idosos, negros, com comorbidades (ASA 3 e ICCa >2) e com maior volume prostático sobre os riscos maiores de internação prolongada. Por fim, a identificação de variáveis potencialmente modificáveis que impactam na internação hospitalar após PRR possibilita aprimorar ainda mais nossa estratégia clínica de manejo perioperatório; a redução do tempo cirúrgico e a diminuição da taxa de complicações são exemplos de alvos a serem perseguidos afim de minimizar o tempo de admissão hospitalar em nossa instituição.

6 CONCLUSÕES

- A mediana de tempo de internação hospitalar foi de 2 dias, sendo que 21,5% dos pacientes apresentaram internação prolongada. Os fatores preditores independentes de internação prolongada dentre as variáveis pré-operatórias foram ICCa (ou ICC não ajustado e idade separadamente), escore de ASA 3, volume prostático e raça negra; considerando-se fatores intra e pós-operatórios combinados, o tempo operatório, presença de complicações de qualquer grau ou complicações maiores foram correlacionados de maneira independente com internação prolongada.
- A taxa de readmissão hospitalar foi de 2,7%; visitas não programadas ao pronto atendimento ou ambulatório ocorreram em 7,3% dos casos e não foram diferentes entre os pacientes que receberam alta precoce e os que tiveram internação prolongada.
- A taxa de complicações foi de 14,5%. Não houve nenhum óbito dentro de 90 dias do procedimento. A incidência de complicações menores e maiores foi de 8,5% e 5,4%, respectivamente.
- A maioria dos pacientes (74,2%) desta série apresentava doença órgão confinada e escore de Gleason 7 (52,8%). A taxa global de margens cirúrgicas positivas foi de 26,6%; especificamente em pacientes com doença confinada a próstata a taxa foi de 23,3% enquanto que em pacientes com extensão extraprostática e/ou invasão de vesícula seminal (pT3) a taxa foi de 36,2%. Nenhuma das características histopatológicas de agressividade tumoral ou mesmo parâmetros clínicos de agressividade apresentou correlação com o tempo de internação hospitalar.

Anexo I. Sistema de classificação de complicações – Clavien modificado²⁷

Grau	Descrição
1	Qualquer divergência do curso pós-operatório normal sem tratamento específico requerido. Regimes terapêuticos permitidos são: drogas como anti-eméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia. Este grau também inclui infecções de ferida abertas à beira do leito
2	Tratamento farmacológico requerendo drogas diferentes daquelas permitidas no grau I Também são incluídas transfusões de sangue e nutrição de parenteral total
3	Complicações que requerem tratamento cirúrgico, endoscópico ou intervenção radiológica (3b se sob de anestesia geral e 3a se não)
4	Qualquer complicação com risco de vida que requer unidade de cuidados intermediários ou unidade de terapia intensiva (4a para disfunção de um órgão; e 4b para disfunção de múltiplos órgãos)
5	Morte

Anexo II – Planilha para coleta de dados

1. Datos demográficos

[illegible]

2. Dados clínicos pré-operatórios

[illegible]

3. Dados intra-operatórios

[illegible]

4. Achados histopatológicos

[illegible]

5. Complicações, visitas ao pronto atendimento e ambulatório

[illegible]

Anexo III. Índice de comorbidade de Charlson³¹

Idade – Ajustamento por idade	Valor correspondente
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5
Doenças Prévias	Valor correspondente
Infarto do miocárdio	1
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Doenças vasculares periféricas	1
Doenças cerebrovasculares	1
Demência	1
Doença pulmonar crônica	1
Doenças de tecido conectivo (autoimune)	1
Doenças ulcerativas	1
Doenças hepáticas leves	1
Diabetes	1
Hemiplegias	1
Doenças renais moderadas e severas	2
Complicações diabéticas	2
Doenças malignas	2
Leucemia	2
Lipomas malignos	2
Doenças hepáticas moderadas e severas	3
Metástase sólida maligna	6
AIDS	6

* No cálculo do índice de Charlson para este estudo o diagnóstico câncer de próstata não foi incluído na pontuação

Anexo IV. Classificação ASA - American Society of Anesthesiologist³²

ASA I: Sem alterações fisiológicas ou orgânicas, processo patológico responsável pela cirurgia não causa problemas sistêmicos.	Sem distúrbio orgânico, fisiológico ou psiquiátrica; exclui os muito jovens e muito velhos; saudável, com boa tolerância ao exercício.
ASA II: Alteração sistêmica leve ou moderada relacionada com patologia cirúrgica ou enfermidade geral.	Sem limitações funcionais; tem uma doença bem controlada de um sistema do corpo; hipertensão ou diabetes controlado sem efeitos sistêmicos, consumo de cigarros sem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); obesidade leve, gravidez.
ASA III: Alteração sistêmica intensa relacionado com patologia cirúrgica ou enfermidade geral.	Alguma limitação funcional; tem uma doença controlada de mais de um sistema; nenhum perigo imediato de morte; insuficiência cardíaca congestiva controlada, angina estável, IAM antigo, hipertensão mal controlada, obesidade mórbida, insuficiência renal crônica; doença brônquica com sintomas intermitentes.
ASA IV: Distúrbio sistêmico grave que coloca em risco a vida do paciente.	Tem pelo menos uma doença grave que é mal controlada ou em fase final; possível risco de morte; angina instável, a DPOC sintomática, ICC sintomática, insuficiência hepato-renal.
ASA V: Paciente moribundo que não é esperado que sobreviva sem a operação.	Não se espera que sobreviva > 24 horas sem cirurgia; risco iminente de morte; falência de múltiplos órgãos, síndrome de sepse com instabilidade hemodinâmica, hipotermia, coagulopatia mal controlada.
ASA VI: Paciente com morte cerebral declarada, cujos órgãos estão sendo removidos com propósitos de doação.	

Anexo V. Estratificação de Risco NCCN³³

* Pacientes com múltiplo fatores adversos podem ser elevados para a próxima categoria de risco

Estratificação de risco	Características
Muito baixo	T1c, Gleason escore ≤ 6 , PSA<10 ng/mL, menos que 3 fragmentos positivos, menos de 50% de acometimento em cada fragmento, densidade de PSA<0,15ng/mL/g
Baixo	T1-T2a, Gleason escore ≤ 6 , PSA<10 ng/mL
Intermediário*	T2b-T2c ou Gleason escore =7 ou PSA 10-20ng/mL
Alto*	T3a ou Gleason escore 8-10 ou PSA>20ng/mL
Muito alto risco	T3b-T4

Anexo VI. Estádio patológico - Sistema TNM²⁹

Classificação Tumor, Nódulo, Metástase (TNM) de câncer de próstata	
T Tumor Primário	
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 que 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia de agulha (p. ex., devido à PSA elevado)
T2	Tumor limitado à próstata
T2a	Tumor envolve metade de um dos lobos ou menos
T2b	Tumor envolve mais do que a metade de um dos lobos, mas não os dois lobos
T2c	Tumor envolve os dois lobos
T3	Tumor se estende através da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal(is)
T4	Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores e/ou parede pélvica
N – Linfonodos Regionais	
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo regional
M Metástase à distância	
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	linfonodo(s) não regional(is)
M1b	Osso(s)
M1c	Outra(s) localização(ões)

8 REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016. Incidência de câncer no Brasil. *Síntese de resultados e comentários*. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
3. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(10):932-42.
4. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. *J Urol*. 2002;168(3):914-21.
5. Reiner WB, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol*. 1979;121:198-200.
6. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, Melegari S, Palmer KJ, Patel VR. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol*. 2010;24(12):2003-15.
7. Fowler JE Jr. Radical prostatectomy for stage A2 and B prostatic carcinoma. Operative experience. *Urology*. 1985;26(1):1-3.
8. Litwin MS, Kahn KL, Reccius N. Why do sicker patients cost more? A charge-based analysis of patients undergoing prostatectomy. *J Urol*. 1993;149(1):84-8.
9. Koch MO. Cost-efficient radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol*. 1995;13(3):197-203.
10. Palmer JS, Worwag EM, Conrad WG, Blitz BF, Chodak GW. Same day surgery for radical retropubic prostatectomy: is it an attainable goal? [see comments]. *Urology*. 1996;47(1):23-8.
11. Klein EA, Grass JA, Calabrese DA, Kay RA, Sargeant W, O'Hara JF. Maintaining quality of care and patient satisfaction with radical prostatectomy in the era of cost containment. *Urology*. 1996;48(2):269-7.
12. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: Initial short-term experience. *Urology*. 1997;50:854-7.
13. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2001;87(4):408-10.
14. Secin FP, Savage C, Abbou C, de La Taille A, Salomon L, Rassweiler J, Hruza M, Rozet F, Cathelineau X, Janetschek G, Nassar F, Turk I, Vanni AJ, Gill IS, Koenig P, Kaouk JH, Martinez Pineiro L, Pansadoro V, Emiliozzi P, Bjartell A, Jiborn T, Eden C, Richards AJ, Van Velthoven R, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Su LM, Pavlovich CP, Levinson AW, Touijer KA, Vickers A, Guillonnet B. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. *J Urol*. 2010;184(6):2291-6.

15. Lowrance WT, Eastham JA, Savage C, Maschino AC, Laudone VP, Dechet CB, Stephenson RA, Scardino PT, Sandhu JS. Contemporary open and robotic radical prostatectomy practice patterns among urologists in the United States. *J Urol*. 2012;187(6):2087-92.
16. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Shariat SF, Stolzenburg JU, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Motttrie A, Wilson TG. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(3):431-52.
17. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Wilson TG, Zattoni F, Motttrie A. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(3):405-17.
18. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Patel VR, Shariat SF, Tewari AK, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Motttrie A, Rosen RC, Wilson TG. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(3):382-404.
19. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Motttrie A, Patel VR, Van der Poel H, Rosen RC, Tewari AK, Wilson TG, Zattoni F, Montorsi F. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(3):418-30.
20. Gardiner RA, Coughlin GD, Yaxley JW, Dunglison NT, Occhipinti S, Younie SJ, Carter RC, Williams SG, Medcraft RJ, Samaratunga HM, Perry-Keene JL, Payton DJ, Lavin MF, Chambers SK. A progress report on a prospective randomised trial of open and robotic prostatectomy. *Eur Urol*. 2014;65(3):512-5.
21. ClinicalTrials.gov. Prospective analysis robotic-assisted surgery. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292914>.
22. Nelson B, Kaufman M, Broughton G, et al. Comparison of length of hospital stay between radical retropubic prostatectomy and robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *J Urol*. 2007;177:929-31.
23. Trinh QD, Bianchi M, Sun M, Sammon J, Schmitges J, Shariat SF, Sukumar S, Jeldres C, Zorn K, Perrotte P, Rogers CG, Peabody JO, Montorsi F, Menon M, Karakiewicz PI. Discharge patterns after radical prostatectomy in the United States of America. *Urol Oncol*. 2013;31(7):1022-32.
24. Snyder CF, Frick KD, Blackford AL, Herbert RJ, Neville BA, Carducci MA, et al: How does initial treatment choice affect short-term and long-term costs for clinically localized prostate cancer? *Cancer*. 2010;116(23):5391-9.
25. Fourcade RO, Benedict Á, Black LK, Stokes ME, Alcaraz A, Castro R. Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and the UK. *BJU Int*. 2010;105(1):49-56.
26. Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, Topor M, Lamont EB, Brown ML. Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(12):888.

27. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>.
28. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.
29. Sobin L, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.
30. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(17):1707-32.
31. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
32. Dripps RD. New classification of physical status. *Anesthesiol*. 1963;24:111.
33. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:162-200.
34. Srougi M, Nesrallah LJ, Kauffmann JR, Nesrallah A, Leite KR: Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial. *J Urol*. 2001;165:815-8.
35. Srougi M, Paranhos M, Leite KM, Dall'Oglio M, Nesrallah L: The influence of bladder neck mucosal eversion and early urinary extravasation on patient outcome after radical retropubic prostatectomy: a prospective controlled trial. *BJU Int*. 2005;95:757-6.
36. True LD. Surgical pathology examination of the prostate gland: practice survey by American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol*. 1994;102:572-9.
37. HSCIC's Indicator portal. The NHS Information Centre; 2012. Available from: <http://www.ic.nhs.uk/indicatorportal>.
38. Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Rocco B, Patel MB, Patel VR. Robotic-assisted radical prostatectomy: a review of current outcomes. *BJU Int*. 2009;104(10):1428-35.
39. Instituto Nacional de Câncer Jose de Alencar Gomes da Silva. Monitoramento das ações de controle do câncer de próstata. *Inf Detecção Precoce*. 2014;5(2):1-7. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Informativo_Deteccao_Precece_2_a_gosto_2014.pdf.

40. Daskivich TJ1, Lai J, Dick AW, Setodji CM, Hanley JM, Litwin MS, Saigal C, Urologic Diseases in America Project. Comparative effectiveness of aggressive versus nonaggressive treatment among men with early-stage prostate cancer and differing comorbid disease burdens at diagnosis. *Cancer*. 2014;120(16):2432-9.
41. Schmid M, Christian P, Meyer CP, Gally Reznor G, Choueiri TK, Hanske J, Sammon J, Abdollah F, Chun FKH, Kibel AS, Reginald D, Tucker-Seeley RD, Kantoff PW, Lipsitz SR, Menon M, Nguyen PL, Trinh Q. Racial differences in the surgical care of medicare beneficiaries with localized prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):85-93.
42. Froehner M, Koch R, Litz R, Heller A, Oehlschlaeger S, Wirth MP. Comparison of the American Society of Anesthesiologists Physical Status classification with the Charlson score as predictors of survival after radical prostatectomy. *Urology*. 2003;62(4):698-701.
43. Froehner M, Koch R, Litz RJ, Oehlschlaeger S, Hakenberg OW, Wirth MP. Feasibility and limitations of comorbidity measurement in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2005;47(2):190-5.
44. Abou-Haidar H, Abourbih S, Braganza D, Qaoud TA, Lee L3, Carli F, Watson D, Aprikian AG, Tanguay S, Feldman LS, Kassouf W. Enhanced recovery pathway for radical prostatectomy: implementation and evaluation in a universal healthcare system. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(11-12):418-23.
45. Kaufman MR, Baumgartner RG, Anderson LW, Smith JA Jr, Chang SS, Herrell SD, Cookson MS. The evidence-based pathway for peri-operative management of open and robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2007;99(5):1103-8.
46. Philip BK, Reese PR, Burch SP. The economic impact of opioids on postoperative pain management. *J Clin Anesth*. 2002;14:354-64.
47. McLellan RA, Bell DG, Rendon RA. Effective analgesia and decreased length of stay for patients undergoing radical prostatectomy: Effectiveness of a clinical pathway. *Can J Urol*. 2006;13:3244-9.
48. Chang SS, Cole E, Smith JA Jr, Baumgartner R, Wells N, Cookson MS. Safely reducing length of stay after open radical retropubic prostatectomy under the guidance of a clinical care pathway. *Cancer*. 2005;104(4):747-51.
49. Kaboli PJ, Go JT, Hockenberry J, Glasgow JM, Johnson SR, Rosenthal GE, Jones MP, Vaughan-Sarrazin M. Associations between reduced hospital length of stay and 30-day readmission rate and mortality: 14-year experience in 129 Veterans Affairs hospitals. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):837-45.
50. Baker DW, Einstadter D, Husak SS, Cebul RD. Trends in postdischarge mortality and readmissions: has length of stay declined too far? *Arch Intern Med*. 2004;164:538-44.
51. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009;360:1418-28.
52. Friðriksson JÖ, Holmberg E, Adolfsson J, Lambe M, Bill-Axelsson A, Carlsson S, Hugosson J, Stattin P. Rehospitalization after radical prostatectomy in a nationwide, population based study. *J Urol*. 2014;192(1):112-9.

53. Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B, Moniz RR, Chauhan S, Orvieto MA, Coughlin G, Patel VR. Early complication rates in a single-surgeon series of 2500 robotic-assisted radical prostatectomies: report applying a standardized grading system. *Eur Urol.* 2010;57(6):945-52.
54. Donat SM. Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change. *Urology.* 2007;69:221-5.
55. Martin RC, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg.* 2002;235:803-13.
56. Löppenberg B, Noldus J, Holz A, Palisaar RJ. Reporting complications after open radical retropubic prostatectomy using the Martin criteria. *J Urol.* 2010;184(3):944-8.
57. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(1):1-15.
58. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:338S-400S.
59. Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, et al. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:185S-194S.
60. Forrest JB1, Clemens JQ, Finamore P, Leveillee R, Lippert M, Pisters L, Touijer K, Whitmore K; American Urological Association. AUA Best Practice Statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. *J Urol.* 2009;181(3):1170-7.
61. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, et al. Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;53:134-45.
62. Galvin DJ, Mulvin D, Quinlan DM. Thromboprophylaxis for radical prostatectomy: a comparative analysis of present practice between the USA, the UK, and Ireland. *Prostate.* 2004;60:338-42.
63. Weinberg A, Wright J, Deibert C, Lu YS, Hershman D, Neugut A, Spencer B. Nationwide practice patterns for the use of venous thromboembolism prophylaxis among men undergoing radical prostatectomy. *World J Urol.* 2014;32(5):1313-21.
64. Koya MP, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Venous thromboembolism in radical prostatectomy: is heparinoid prophylaxis warranted? *BJU Int.* 2005;96(7):1019-21.
65. Koch MO, Smith JA. Low molecular weight heparin and radical prostatectomy: a prospective analysis of safety and side effects. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1997;1:101-4.

66. Gotto GT, Yunis LH, Guillonneau B, Touijer K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F. Predictors of symptomatic lymphocele after radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection. *Int J Urol*. 2011;18(4):291-6.
 67. Vickers A, Bianco F, Cronin A, Eastham J, Klein E, Kattan M, Scardino P. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. *J Urol*. 2010;183(4):1360-5.
 68. Schmitges J, Trinh QD, Walz J, Graefen M. Surgery for high-risk localized prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2011;3(4):173-82.
 69. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, Fergany A, Gill I, Kaouk J, Klein EA. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology*. 2006;67(6):1253-6.
 70. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (CT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. 2005;95:751-756.
 71. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Prospective Study Comparing Extended With Limited Pelvic Lymphadenectomy in Intermediate and High Risk Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy (LFD). Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01812902>.
-
72. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;50(5):1006-13.
 73. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER Jr, Wells N, Smith Jr. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):145-7;
 74. Kelly M, Sharp L, Dwane F, Kelleher T, Drummond FJ, Comber H. Factors predicting hospital length-of-stay after radical prostatectomy: a population-based study. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:244.
 75. Elixhauser A, Steiner C, Harris R, Coffey R. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998;36:8-27.
 76. Gutacker N, Bloor K, Cookson R. Comparing the performance of the Charlson/Deyo and Elixhauser comorbidity measures across five European countries and three conditions. *Eur J Public Health*. 2015;25(Suppl 1):15-20.
 77. Agarwal PK, Sammon J, Bhandari A, Dabaja A, Diaz M, Dusik-Fenton S, Satyanarayana R, Simone A, Trinh QD, Baize B, Menon M. Safety profile of robot-assisted radical prostatectomy: a standardized report of complications in 3317 patients. *Eur Urol*. 2011;59(5):684-98.
 78. Dillioglulugil O, Leibman BD, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, Scardino PT. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1997;157(5):1760-7.

79. Meraj S, Nagler HM, Homel P, Shasha D, Wagner JR. Radical prostatectomy: size of the prostate gland and its relationship with acute perioperative complications. *Can J Urol*. 2003;10(1):1743-8.
80. Hsu EI, Hong EK, Lepor H. Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2003;61(3):601-6.
81. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Indicadores IBGE*. Pesquisa mensal de emprego – novembro 2015. Brasília; 2015. Disponível em:
ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Mensal_de_Emprego/fasciculo_indicadores_ibge/2015/pme_201511pubCompleta.pdf
82. Jayadevappa R, Chhatre S, Johnson JC, Malkowicz SB. Variation in quality of care among older men with localized prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(11):2520-9.
83. Barocas DA, Gray DT, Fowke JH, et al. Racial variation in the quality of surgical care for prostate cancer. *J Urol*. 2012;188(4):1279-85.
84. Meints MS, Hirsh AT. In vivo praying and catastrophizing mediate the race differences in experimental pain sensitivity. *J Pain*. 2015;16(5):491-9.
85. Edwards CL, Fillingim RB, Keefe F. Race, ethnicity and pain. *Pain*. 2001;94(2):133-7.
86. Edwards RR, Doleys DM, Fillingim RB, Lowery D. Ethnic differences in pain tolerance: clinical implications in a chronic pain population. *Psychosom Med*. 2001;63(2):316-23.
87. Gardner TA, Bissonette EA, Petroni GR, McClain R, Sokoloff MH, Theodorescu D. Surgical and postoperative factors affecting length of hospital stay after radical prostatectomy. *Cancer*. 2000;89(2):424-30.
88. Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, Nogueira L, Vora KC, Eastham JA, Guillonneau B, Laudone V, Scardino PT, Touijer K. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010;57(3):371-86.
89. Abel EJ, Wong K, Sado M, Leverson GE, Patel SR, Downs TM, Jarrard DF. Surgical operative time increases the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in robotic prostatectomy. *JSL*. 2014;18(2):282-7.
90. Judge A, Evans S, Gunnell DJ, Albertsen PC, Verne J, Martin RM. Patient outcomes and length of hospital stay after radical prostatectomy for prostate cancer: analysis of hospital episodes statistics for England. *BJU Int*. 2007;100(5):1040-9.
91. Williams SB, Amarasekera CA, Gu X, Lipsitz SR, Nguyen PL, Hevelone ND, Kowalczyk KJ, Hu JC. Influence of surgeon and hospital volume on radical prostatectomy costs. *J Urol*. 2012;188(6):2198-202.
92. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):401-5.
93. Wilt TJ, Shamliyan TA, Taylor BC, MacDonald R, Kane RL. Association between hospital and surgeon radical prostatectomy volume and patient outcomes: a systematic review. *J Urol*. 2008;180(3):820-8; discussion 828-9.

94. Schroeck FR, Krupski TL, Sun L, Albala DM, Price MM, Polascik TJ, Robertson CN, Tewari AK, Moul JW Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;54(4):785-93.