

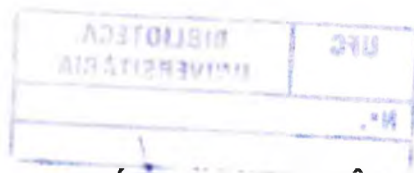
COD. ACERVO: 65256

R 13829212/04

R\$ 7,30

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
MESTRADO EM PATOLOGIA

**DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DO ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO EM PACIENTES COM HIPERPLASIA PROSTÁTICA
BENIGNA E CÂNCER PROSTÁTICO E EM INDIVÍDUOS SADIOS**



MARIA DE FÁTIMA FIGUEIRÊDO

016.99463
Figueiredo
2002

Fortaleza - Ceará
Novembro - 2002

UFC	BIBLIOTECA UNIVERSITÁRIA
Nº.13829212/04	
/ /	

MARIA DE FÁTIMA FIGUEIRÊDO

**DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DO ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO EM PACIENTES COM HIPERPLASIA PROSTÁTICA
BENIGNA E CÂNCER PROSTÁTICO E EM INDIVÍDUOS SADIOS**

Tese apresentada ao Curso de pós-Graduação em
Patologia do Departamento de Patologia e Medicina
Legal da Universidade Federal do Ceará para
obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Talapala Govindaswamy Naidu

**Fortaleza - Ceará
Novembro - 2002**

F491d Figueirêdo, Maria de Fátima

Distribuição dos valores do antígeno prostático específico em pacientes com hiperplasia prostática benigna e câncer prostático e em indivíduos sadios / Maria de Fátima Figueiredo. – Fortaleza, 2002.

93 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Talapala Govindaswamy Naidu

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Departamento de Patologia e Medicina Legal.

1. Neoplasia prostática. 2. Hiperplasia prostática benigna. I. Título.

CDD 616.65



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPTO. DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
MESTRADO EM PATOLOGIA

**DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DO ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO EM PACIENTES COM HIPERPLASIA PROSTÁTICA
BENIGNA E CÂNCER PROSTÁTICO E EM INDIVÍDUOS SÁDIOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará, para obtenção do Título de Mestre.

Aprovada em 18/12/2002

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF. DR. TALAPALA GOVINDASWAMY NAIDU (Presidente)

PROFA. DRA. ROSANE NASSAR MEIRELES GUERRA (Profa. Convidada – UFMA)

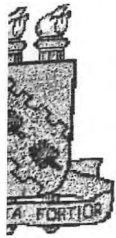
ACEITO..... *APROVADA COM LOUVOR* Assinatura:

PROF. DR. GERALDO DE SOUSA TOMÉ (UECE)

ACEITO..... *APROVADA COM LOUVOR* Assinatura:

PROF. DR. MARCOS VINÍCIOS (Prof. Convidado – ICC)

ACEITO..... *APROVADA COM LOUVOR* Assinatura:



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPTO. DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
MESTRADO EM PATOLOGIA

**DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DO ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO EM PACIENTES COM HIPERPLASIA PROSTÁTICA
BENIGNA E CÂNCER PROSTÁTICO E EM INDIVÍDUOS SÁDIOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará, para obtenção do Título de Mestre.

Aprovada em 18/12/2002

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF. DR. TALAPALA GOVINDASWAMY NAIDU (Presidente)

PROFA. DRA. ROSANE NASSAR MEIRELES GUERRA (Profa. Convidada – UFMA)

ACEITO.....*APROVADA COM LOUVOR*.....Assinatura: _____

PROF. DR. GERALDO DE SOUSA TOMÉ (UECE)

ACEITO.....*APROVADA COM LOUVOR*.....Assinatura: _____

PROF. DR. MARCOS VINÍCIOS (Prof. Convidado – ICC)

ACEITO.....*APROVADA COM LOUVOR*.....Assinatura: _____

11/5/03

A realização deste trabalho foi possível graças ao apoio do Centro de Atenção à Saúde do Homem (CASH), na pessoa do seu diretor Dr. Galeno Taumaturgo Lopes, o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Distrital Dr. Evandro Ayres de Moura (HDEAM), na pessoa de seu responsável, Dra. Mércia T. L. Benevides, o Prof. Dr. Valdeci de Almeida Ferreira do Laboratório de Técnicas Especiais Cito e Histopatológicas (LABTECH) e o Laboratório de Patologia Dr. Hamilton Monteiro Ltda., nas pessoas do Dr. José Ferreira da Rocha Filho e da Dra. Luciana Gomes da Rocha.

Ao admirável mestre, Prof. Talapala Govindaswamy Naidu, que com muita paciência me orientou, incentivou e desenvolveu em mim um senso crítico para desenvolver pesquisas científicas.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Geraldo e Alreniza, pelo amor, carinho e zelo pela minha educação.

Às minhas irmãs e sobrinhas, Jeanne, Denize, Jéssica e Priscila, pelo apoio e incentivo durante essa jornada.

À Sâmia Frota, pelas incontáveis palavras de ânimo, sempre voltadas para o crescimento pessoal e profissional.

À Universidade Federal do Ceará que é a responsável pela formação de milhares de profissionais, promovendo um grande valor para a nossa sociedade, o conhecimento.

Ao professor Eílson, grande mestre, pela disponibilidade em realizar a análise estatística deste trabalho.

Ao prof. Dr. Francisco Valdeci de Almeida Ferreira, que tão gentilmente realizou a revisão dos exames histopatológicos.

Aos coordenadores, professores e colegas do Curso de Mestrado em Patologia da Faculdade de Medicina da UFC pelas agradáveis horas de convívio.

A todos os funcionários do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFC, pela colaboração e amizade.

À Francileide Paiva de Oliveira, pelo excelente trabalho de formatação deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

As hiperplasia prostática benigna (HPB) e os adenocarcinomas (CaP) estão entre as patologias que mais acometem o homem adulto no Brasil. O método mais freqüentemente utilizado para o diagnóstico inclui, além do toque digital retal (TDR), a dosagem do antígeno específico prostático (PSA). Foi objetivo desse estudo avaliar a distribuição dos valores de PSA sérico total (PSA-st), em 147 pacientes comprovados como portadores dessas patologias pelos exames histopatológicos. Adicionalmente, objetivou-se avaliar a influência do exame toque digital retal (TDR) sobre os níveis de PSA-st em 48 indivíduos sadios, e os valores normais em 469 indivíduos sem patologias prostáticas. Dentre os pacientes com patologias prostáticas 85 (58,6%) apresentavam HPB e 62 (41,4%) CAP. Nos portadores de HPB, os valores de PSA-st variaram de 0,01 a 83,00 ng/mL; com o valor médio de $9,43 \pm 10,30$ e a mediana de 7,7 ng/mL. Dezesesseis (18,8%) desses pacientes revelaram PSA-st abaixo de 4,00 ng/mL e 22 (25,9%) apresentaram valores superiores a 10,00 ng/mL, indicando que 44,7% dos pacientes tinha valores de PSA-st fora da faixa considerada sugestivo para essa patologia. Os pacientes com CAP foram, em geral, maiores do que os obtidos na HPB, com mediana e média \pm DP, de 13,40 e $38,9 \pm 85,11$ ng/mL, respectivamente. Além de uma variabilidade maior dos valores, de 0,01 a 500 ng/ml; 22 pacientes (32,3%) apresentaram níveis menores que 10,00 ng/mL e quatro (6,2%) pacientes atingiram níveis entre 129 e 500 ng/mL. Os valores medianos dos CAP e HPB eram altamente significantes. Nas duas patologias, os valores médios de PSA-st se elevaram com a idade, embora essas variações só tenham sido estatisticamente significantes entre os pacientes com CAP. O exame de TDR induziu modestas elevações no PSA-st em maioria dos homens, e pequenas quedas em uma minoria; porém, essas variações não eram significantes. Nos indivíduos considerados normais, o valor médio de PSA-st situou-se entre $2,40 \pm 4,30$, com mediana de 1,20 ng/mL; revelando uma nítida tendência para aumentar com a idade. As observações em portadores de patologias prostáticas permitem concluir que os valores de PSA-st apresentam, de um modo geral, uma relação quantitativa com as patologias HPB e CAP, porém sem distribuições nítidas nas duas patologias investigadas.

ABSTRACT

DISTRIBUTION OF SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN VALUES IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, PROSTATIC CANCER, AND IN HEALTHY INDIVIDUALS. **Maria de Fátima Figueirêdo. Department of Pathology and Legal Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Brazil.**

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatic adenocarcinomas (PC) are among the most common pathologies of Brazilian adult men. The preliminary diagnostic criteria most used for these pathologies include digital rectal examination (DRE), and measurement of serum prostate specific antigen (PSA). The aim of the present studies was to evaluate the distribution of total serum PSA levels (PSA-st), in patients with confirmed diagnosis for prostate pathologies, and the influence of DRE on the PSA-st levels in healthy adult men; as also the normal levels of PSA-st in healthy adult males. Of the 147 patients studied, 85 (58.6%) had HPB, and 62 (41.4%) were diagnosed with PC. In the patients with HPB, the PSA-st values varied from 0.01 to 83.00 ng/mL; with a mean value of 9.43 ± 10.30 ng/mL, and a median value of 7.70 ng/mL. Sixteen of these patients (18.8%) revealed PSA-st levels below 4.00 ng/mL; while in 22 (25,9%) the values were higher than 10.00 ng/mL; indicating that 44.7% of the patients diagnosed for HPB had PSA-st levels outside the range considered suggestive of this pathology. The PSA-st levels of 62 patients with prostatic cancer were generally higher than those for HPB; with the values ranging from 0.01 and 500 ng/mL, and median and mean values, respectively, of 13.40 and 38.90 ± 85.11 ng/mL. Twenty two (32.3%) of the cases of PC had PSA-st values below 10 ng/mL; while four (6.2%) revealed levels between 129 and 500 ng/mL. The median values of the patients with HPB and PC were highly significantly different ($p < 0.001$). In both the pathologies, the PSA-st levels increased with higher age; but the median values among the age groups were not statistically significant, either in individuals with HPB or in PC patients ($p > 0.05$). DRE carried out in 48 healthy males, induced only modest, and non-significant, elevations in PSA-st levels in a minority. A normal adult male population of 469 individuals revealed mean and median PSA-st values of 2.40 ± 4.30 ng/mL and 1.20 ng/mL; respectively; with the values increasing in higher age groups. The median values among the age groups were significantly different ($p <$

0.001). Our observations on the PSA-st values of patients with confirmed diagnosis suggest that the PSA-st values show a quantitative relation, in general, with each of the pathologies; without revealing distributions of values that enable a definite characterization of either HPB or PC.

LISTA DE ABREVIações

CaP: Carcinoma da próstata

CASH: Centro de Atenção à Saúde do Homem

FSH: Hormônio Folículo-estimulante

HDEAM: Hospital Distrital Dr. Evandro Ayres de Moura

hk2: Kalicreína Humana

HPB: Hiperplasia Prostática Benigna

HPC1: Câncer Prostático Hereditário 1

IGF-I e IGF-II: Fator de Crescimento Insulina-semelhante I e II

PIN 1: Neoplasia Intra-epitelial Prostática de baixo grau

PIN 2,3: Neoplasia Intra-epitelial Prostática de alto grau

PMF: Prefeitura Municipal de Fortaleza

PSA: Antígeno Prostático Específico

PSCA: Antígeno das Células Primordiais Prostáticas

RTUP: Ressecção Trans-uretral da Próstata

TDR: Toque Digital Retal

UFC: Universidade Federal do Ceará

USTR: Ultra-som Trans-retal

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1:	Incidência do câncer da próstata em estudos clínicos e em autópsias	9
Tabela 2:	Correlação entre o grau histopatológico (Gleason) e a sobrevida em pacientes com CaP	12
Tabela 3:	Características Bioquímicas do PSA	19
Tabela 4:	Valores de PSA ajustados á idade	22
Tabela 5:	Condições que podem alterar a concentração sérica de PSA	23
Tabela 6:	Valores de PSA-st em pacientes com HPB	38
Tabela 7:	Distribuição dos valores medianos de PSA-st nos pacientes com HPB, conforme a faixa etária	41
Tabela 8:	Valores de PSA em pacientes com CaP	46
Tabela 9:	Distribuição de PSA e faixas etárias de pacientes com CaP	48
Tabela 10:	Valores de PSA-st antes e depois do TDR em indivíduos sem patologias prostáticas de acordo com a idade	50
Tabela 11:	Valores de Referência de PSA-st de uma amostra da população masculina cearense sem patologias prostáticas	52

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1:	Uso combinado do toque digital retal e a dosagem do PSA na avaliação de pacientes	21
Figura 2:	Histologia de hiperplasia prostática benigna- HPB	36
Figura 3:	Freqüência de distribuição da HPB relacionada com faixa etária	37
Figura 4:	Distribuição dos casos de CaP conforme a classificação de Gleason	39
Figura 5:	Números de pacientes com valores de PSA-st abaixo e acima das médias e medianas nas patologias de CaP e HPB	40
Figura 6:	Distribuição dos casos de CaP conforme à classificação de Gleason	43
Figura 7:	Histologia de "Carcinoma in Situ" Neoplasia Intra-Epitelial (PIN) – Alto Grau – Escore 1	43
Figura 8:	Histologia de Carinoma da Próstata (CaP) – Escore de Gleason 6	44
Figura 9:	Histologia de Carinoma da Próstata (CaP) – Escore de Gleason 8	44
Figura 10:	Freqüência de distribuição do CaP relacionada à faixa etária	45
Figura 11:	Distribuição dos valores de PSA-st em pacientes com CaP	48

SUMÁRIO

	Pág.
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS DA PESQUISA	3
3 REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 Hiperplasia Prostática Benigna	4
3.1.1 Histórico	4
3.1.2 Etiologia	5
3.1.3 Incidência e/ou Prevalência	6
3.2 Neoplasia Intraepitelial Prostática	7
3.3 Carcinoma de Próstata	8
3.3.1 Incidência	8
3.3.2 Etiologia	10
3.3.3 Fatores de Risco do CaP	11
3.3.4 Histopatologia	12
3.3.5 Relação entre as Patologias HPB e CaP	14
3.4 Parâmetros Diagnósticos	14
3.5 Patologia	16
3.5.1 Antígeno Prostático Específico	17
3.5.2 Toque Digital Retal	25
3.5.3 Perspectivas de novos marcadores para diagnóstico de CaP	26
4 PLANO DE TRABALHO	28
5 RECURSOS MATERIAIS E MÉTODOS	29
5.1 Seleção de Pacientes	29
5.2 Exame de TDR	29
5.3 Coleta de Sangue de Pacientes	29
5.4 Dosagem de PSA-st	30
5.4.1 Recursos Materiais	30
5.4.2 A Técnica de Dosagem de PSA-st	30
5.5 Coleta das Biópsias Prostáticas	31
5.6 Exames Histopatológicos em Biópsias Prostáticas	33
5.7 Reavaliações Histopatológicas nas Biópsias	33
5.8 Influência do Exame TDR sobre os Valores do PSA-st	34

5.9 Determinação dos Valores de Referência de PSA-st da População Masculina Cearense; baseada numa Amostra de Valores	35
5.10 Análises de Dados	35
5.11 Avaliação pelo Comitê de Ética	35
6 RESULTADOS	36
6.1 Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)	36
6.2 Valores de PSA-st em Pacientes com HPB	37
6.3 Neoplasias (Adenocarcinomas da Próstata (CaP))	42
6.4 Valores de PSA-st em Pacientes com Neoplasias Prostáticas	45
6.5 Avaliação Comparativa dos Valores de PSA-st nos CaP e HPB	48
6.6 Influência do TDR sobre o Valor do PSA-st	49
6.7 Valores de Referência do PSA-st na População Masculina Cearense sem Patologias da Próstata	50
7 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	53
7.1 Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)	53
7.2 Detecção do PSA-st nas Patologias Prostáticas	53
7.3 Valores de PSA-st em Pacientes com HPB	54
7.4 Neoplasias (Adenocarcinomas) da Próstata (CaP)	55
7.5 Valores de PSA-st em Pacientes com Neoplasias Prostáticas	57
7.6 Avaliação Comparativa dos Valores de PSA-st nas Patologias HPB e CaP	58
7.7 Influência do TDR sobre o valor de PSA-st	59
7.8 Valores de Referência de PSA-st da População Masculina Cearense (40- 90 anos)	61
7.9 O Uso dos Parâmetros Média e Mediana, na Avaliação dos Dados	62
8 PSA-st COMO MARCADOR DAS PATOLOGIAS DA PROSTATA: CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
9 CONCLUSÕES	66
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
Anexos	
Anexo I: Comitê de Ética	
Anexo II: Nº de Biópsas realizadas e o Quadro Histopatológico	
Anexo III: Avaliação comparativa do PSA-st em pacientes com HPB e CaP	
Anexo IV: Valores de PSA-st (ng/mL) antes e depois do TDR	

1 INTRODUÇÃO

“Todo homem nasce programado para ter câncer da próstata, pois todos carregam em seu código genético proto-oncogens, que fornecem a ordem para uma célula normal transformar-se em maligna” (SROUGI, 1999).

Segundo os dados do Sistema de Informação de Mortalidade do Ministério da Saúde, mortes causadas por câncer de próstata no Brasil cresceram em 83% entre 1984 e 1994 (FRANCO, 1996); o que realça a importância dos meios de detecção precoce para a redução dessa importante patologia na população.

A próstata, maior glândula sexual acessória masculina, é o órgão urológico mais freqüentemente acometido por neoplasias (ZADUHLIVER, 1994). A hiperplasia benigna da próstata (HPB) é uma condição anátomo-patológica que produz alterações clínicas, morfológicas e funcionais no trato urinário; podendo ou não evoluir para o estado neoplásico.

O Antígeno Prostático Específico (PSA) é hoje o mais prático e acessível parâmetro para detecção de patologias prostáticas como o adenocarcinoma, que se classifica como o câncer de maior incidência no sexo masculino, excluindo o câncer cutâneo, e como a segunda mais freqüente causa de óbito masculino na América do Norte (CAMPOS, 1992).

A HPB é, possivelmente, o crescimento neoplásico mais comum no homem e atualmente revela-se como um problema de saúde pública; sendo diagnosticada com freqüência nas consultas de clínica geral. Normalmente, ela ocorre em homens com mais de quarenta anos de idade. A partir dos 65 anos, 50% dos homens apresentam queixas de prostatismo, sendo que 15 a 20% deles evidenciarão a obstrução prostática, necessitando-se do tratamento cirúrgico (ZADUHLIVER, 1994).

O carcinoma prostático (CaP) é o tumor mais freqüente em homens, apresentando uma incidência estimada em 180.000 casos em 1999 nos Estados Unidos, o que caracteriza essa neoplasia como a mais freqüente do sexo masculino e a segunda mais freqüente causa de óbito masculino na América do Norte,

superando, inclusive, os tumores de pulmão e cólon (CAMPOS, 1992). Quadros semelhantes são relatados em muitos países do mundo desenvolvido e até dos países em desenvolvimento.

O PSA é hoje considerado por muitos como o mais prático e acessível parâmetro para detecção precoce das patologias prostáticas, como o adenocarcinoma e a hiperplasia prostática benigna.

O diagnóstico do CaP modificou-se muito desde a descoberta do PSA. Vários estudos indicam que os níveis séricos do PSA se relacionam diretamente ao volume do tecido prostático (BORRELLI, 1992).

Em casos de adenocarcinoma da próstata, cada grama de tecido neoplásico parece aumentar os níveis de PSA em 3,5 ng/mL (STAMEY, 1987).

2 OBJETIVOS DA PESQUISA

O objetivo maior deste trabalho foi o de esclarecer o real significado da determinação do antígeno específico prostático sérico total (PSA-st), no diagnóstico das neoplasias da próstata e da hiperplasia prostática benigna humana; mediante às avaliações deste parâmetro em indivíduos comprovadamente diagnosticados com patologias.

Os objetivos específicos do trabalho foram:

1. Verificar a distribuição dos valores do PSA-st em pacientes humanos diagnosticados com a hiperplasia benigna prostática (HPB), ou com o adenocarcinoma (CaP).
2. Definir as faixas etárias de ocorrência das patologias HPB e CaP, em pacientes cearenses.
3. Avaliar a influência do TDR nos valores de PSA-st antes e depois do exame de Toque Digital Retal (TDR).
4. Avaliar a variabilidade do PSA-st segundo a idade.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Hiperplasia Prostática Benigna

A hiperplasia prostática benigna (HPB) caracteriza-se por um crescimento tumoral que resulta no aumento exagerado do estroma e do tecido glandular em arranjo nodular (CHAGAS, 2001).

Segundo Babinski (2001), das doenças que acometem o aparelho reprodutor masculino, a próstata é o órgão mais afetado. Evidências histológicas de HPB estão presentes em aproximadamente 90% das biópsias de próstatas realizadas em indivíduos com mais de 60 anos, fazendo dessa patologia uma inevitável consequência de avanço da idade.

A HPB parece ser a afecção mais comum da próstata e o “tumor benigno” mais freqüente no homem e seu desenvolvimento é um fenômeno quase universal nos homens em envelhecimento.

Por ocasião do nascimento, a próstata pesa apenas alguns gramas; porém, na puberdade, sofre crescimento androgênio-mediado e atinge o tamanho adulto de cerca de 20g aos 20 anos de idade. Seu tamanho permanece estável por cerca de 25 anos e, durante a quinta década de vida, inicia-se uma segunda fase de crescimento na maioria dos homens. Conseqüentemente, o distúrbio acomete os homens de mais de 45 anos de idade e sua freqüência aumenta com a idade (SAGALOWSKY, 1998).

3.1.1 Histórico

A HPB, como causa de disfunção urinária, é conhecida há vários séculos. Foi mencionada nos papiros egípcios em 1.500 a.C e discutida por Hipócrates 1.000 anos depois (NARAYAN, 1994).

O termo próstata foi inicialmente utilizado por Herófilo de Alexandria, em 355 D.C., com referência ao órgão localizado à frente da bexiga. Porém, foi Riolan,

em 1649, o primeiro a descrever e a ilustrar a obstrução da uretra como resultado do aumento prostático. A exata descrição anatomopatológica da HPB foi realizada por Virchow no final do Século XIX (FREIRE, 1999).

WALSH definiu a HPB histologicamente pela presença de crescimento nodular em uma pequena região que circunda a porção proximal da uretra, denominada zona de transição (FREIRE, 1999).

3.1.2 Etiologia

Várias hipóteses foram propostas, com base em alterações histológicas e hormonais, relacionadas à idade. Uma delas é que a HPB ocorre como resultado de reativação ou re-indução da capacidade inerente do mesênquima do seio urogenital de proliferar e formar tecido prostático (NARAYAN, 1994).

Uma segunda hipótese afirma que a HPB ocorre como resultado de alterações no meio hormonal. À medida que o homem envelhece, diminui o seu nível sérico de testosterona, enquanto aumenta o nível relativo de estrógeno. Tal mudança parece relacionar à redução absoluta no nível da produção de testosterona e ao aumento da conversão da testosterona sérica em estrógeno nos tecidos adiposos periféricos. Uma explicação provável seria a de que os androgênios são necessários para o início da HPB, mas não para a sua manutenção (NARAYAN, 1994).

O papel do estrógeno poderia ser o de iniciar a hiperplasia do estroma, que, por sua vez, induz a hiperplasia epitelial. Também é possível que concentrações relativas de testosterona e estrógeno possam induzir a produção e potencialização de outros fatores de crescimento prostático, responsáveis pela HPB (NARAYAN, 1994).

Atualmente, o mecanismo fisiopatológico da HPB é atribuído aos fatores mecânico (anatômico) e dinâmico (funcional). O fator mecânico está relacionado ao aumento da massa prostática adenomatosa, principalmente na área peri-uretral, o qual associa-se ao incremento do tônus da musculatura lisa por aumento da

intensidade da atividade simpática na cápsula prostática e no colo vesical – ambos os locais ricos em receptores α -adrenérgicos (MANES, 2001).

3.1.3 Incidência e/ou prevalência

Por ser a próstata um tecido circundante à uretra, a hiperplasia prostática ocasiona comumente a obstrução do fluxo urinário. O distúrbio ocorre em todas as populações, mas é menos comum nos orientais. A média de idade de desenvolvimento da HPB é de 65 anos nos brancos e 60 anos nos negros. Ainda não está estabelecido se a HPB predispõe ao desenvolvimento do CaP (SAGALOWSKY, 1998).

A prevalência da HPB histológica evidenciada em estudos de autópsia é de, aproximadamente, 20% em homens de 41 a 50 anos, 50% em homens de 51 a 60 anos e acima de 90% em homens com mais de 80 anos; revelando-se uma associação com a idade do homem (CHAGAS, 2001).

Embora a evidência clínica da doença seja menos comum, nem sempre os sintomas de obstrução urinária indicam a presença da HPB, haja vista que eles também podem se relacionar à idade. Aos 55 anos de idade, em torno de 25% dos homens terão sintomas miccionais obstrutivos e aos 75 anos, 50% relatam diminuição de força e calibre do jato urinário. Aproximadamente 50% dos homens com menos de 60 anos, submetidos à cirurgia para HPB, podem ter uma forma hereditária da doença. Provavelmente devido à herança autossômica dominante, os parentes em primeiro grau destes pacientes possuem um risco quatro vezes maior (CHAGAS, 2001).

A incidência microscópica de HPB é razoavelmente constante em muitos países, tanto nas nações ocidentais quanto naquelas em desenvolvimento (NARAYAN, 1994).

No I Encontro de Consenso Nacional sobre HPB realizado em São Paulo em 1996, os fatores de riscos determinantes na HPB são: idade, presença de andrógenos e hereditariedade. Outros fatores como: raciais, étnicos, cirrose hepática, vasectomia, atividade sexual e obesidade, embora no passado tenham

sido considerados como fatores de risco de HPB, não foram confirmados em trabalhos recentes.

3.2 Neoplasia Intraepitelial Prostática

As Neoplasias Intraepiteliais Prostáticas (PIN) são consideradas lesões pré-malignas e se dividem em lesões de baixo grau (PIN1) e de alto grau (PIN 2 e 3), (ALE, 1999).

Microscopicamente, elas se apresentam com células grandes multifocais de crescimento intra-acinar. Os elementos característicos são as modificações que aparecem no núcleo, que podem apresentar alterações na forma com um ou mais nucléolos de tamanho variável e a presença de vacúolos no seu interior. Podem encontrar-se variavelmente distribuídos com modificações na polaridade celular (ALE, 1999).

À medida que essas modificações se tornam mais pronunciadas, como hiperchromia com nucléolos dominantes e o escurecimento do citoplasma, define-se o grau da NIP. Na forma de alto grau, ela apresenta alterações severas na arquitetura celular (ALE, 1999).

Alguns autores têm relatado que a PIN de alto grau apresenta grande correlação com CaP, sugerindo que esses pacientes sejam submetidos a nova biópsia para confirmação do diagnóstico e que deve ser realizada em sextante, e não somente na área com essa patologia (SOUZA, 2001).

Haggman (1997), ressalta que a PIN é geralmente considerada como uma lesão pré-maligna e, como tal, caracteriza-se como o principal precursor ao CaP invasivo. Os valores de PSA na PIN se situam entre os valores do CaP e os valores de referência normais. A elevação do PSA, porém, pode ser explicada pela ocorrência concomitante do CaP ou da HPB. O diagnóstico da PIN de alto grau em biópsias, sem a concomitante presença do CaP, indica que o paciente provavelmente terá um risco substancial de revelar CaP em exames histopatológicos posteriores (24% a 73% dos casos, podendo ser encontrado em até 100% dos casos, quando o exame de Toque Digital Retal for duvidoso). Em conclusão, esses

autores afirmam que a PIN, de fato, parece ser uma lesão precursora do câncer de próstata.

Segundo Noguchi (1999), homens com valores mais progressivos de PSA em intervalos de seis meses, e com uma PIN de alto grau, devem sofrer repetição de biópsias para a detecção de possíveis casos de CaP que possam ter escapado ao diagnóstico.

3.3 Carcinoma de Próstata

3.3.1 Incidência

O carcinoma de próstata (CaP) é uma doença rara antes dos 50 anos e a incidência aumenta com a idade. Alguns dos carcinomas da próstata têm crescimento lento e persistem por longos períodos, sem apresentar sinais ou sintomas importantes, e outros se comportam agressivamente (SAGALOWSKY, 1998).

Antonopoulos (2001), descreve que o CaP é a neoplasia interna mais freqüente no homem, sendo a segunda causa de óbito por tumor nos Estados Unidos e a terceira por neoplasia do Brasil. Nos Estados Unidos, o *National Cancer Institute* prognosticou, para o ano de 2000, 180.400 novos casos, com aproximadamente 31.900 mortes causadas pela doença; sendo que no Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou, para 1999, 14.500 casos novos com uma projeção de 5.000 mortes pela doença.

A incidência de CaP varia geograficamente, com áreas de maior ou menor prevalência. O Canadá e países escandinavos apresentam a maior incidência mundial; ao passo que em países do extremo oriente, a freqüência dos casos de CaP é de 6 a 25 vezes menor (SROUGI, 1999).

Fonseca (2001), avaliaram a incidência de CaP por regiões do Brasil, verificando que a maior incidência da patologia ocorre na região Sudeste, seguida das regiões Centro-Oeste, Sul, Nordeste e, com menor incidência, a região Norte.

Estratificando-se por idade, entretanto, o CaP representou a primeira causa de morte em indivíduos acima dos 80 anos no Brasil. Do total de neoplasias no País, 6,9% são causadas pelo CaP, enquanto que tumores do colo uterino respondem por 2,3% dos casos (FONSECA, 2001).

O CaP apresenta duas características bem peculiares. Sua incidência aumenta com a idade e é encontrado em um número significativo de indivíduos, sem apresentar assintomáticos. Estudos das próstatas em autópsias de homens com idade entre 60 e 69 anos que faleceram sem doença prostática aparente, revela focos neoplásicos em 24% deles. Contudo, apenas 11% dos indivíduos dessa faixa etária apresentaram, em vida, manifestações clínicas relacionadas ao CaP, ou seja, 13% dos tumores nesse grupo têm um caráter indolente, são assintomáticos e seus portadores morrem por outros motivos, com o câncer, mas não pelo câncer (SROUGI, 1999). Existe uma diferença entre a probabilidade de um homem durante a sua vida, apresentar CaP comprovado histologicamente em dados obtidos em autópsias e de desenvolver doença diagnosticada clinicamente. Tabela 1 mostra a incidência do câncer da próstata em estudos de autópsia e em clínica

Tabela 1: Incidência do câncer da próstata em estudos clínicos e em autópsias.

IDADE	CÂNCER CLÍNICO (%)	CaP EM AUTÓPSIA (%)
50 – 59	4	11
60 – 69	11	24
70 – 79	23	32
> 80	28	44

Fonte: Srougi, 1999.

Dvoracek (1998), descreve que o CaP supera o câncer pulmonar em incidência, tornando-se a segunda maior causa de mortalidade masculina por câncer nos países industrializados ocidentais. A incidência e a mortalidade do CaP

vem crescendo às taxas alarmantes (nos EUA, o CaP foi estimado a contribuir por 14% de toda a mortalidade masculina, em 1966). À medida que a expectativa de vida da população masculina cresce com o tempo, a incidência do CaP também parece registrar aumento. Há muita variação geográfica na incidência do CaP, com taxas mais elevadas nos Estados Unidos do que na China . Um dos fatores de risco parece ser o elevado teor de gordura na dieta do Ocidente. Também torna-se evidente que há uma incidência acima do esperado do CaP em parentes falecidos com essa doença (DVORACEK,1998).

Em estudo realizado com 1432 homens, Glin (2001) concluíram que, nos homens que apresentavam antecedentes familiares para esta neoplasia, a incidência de CaP nos homens foi de 3,7%; enquanto nos homens onde não havia este antecedente, a incidência foi de 0,9%.

Rosenblatt, Wicklund e Stanford (2001) identificaram dois fatores que parecem contribuir para a maior incidência do câncer prostático:

- homens heterossexuais com maior número de parceiros sexuais femininos (parece não haver tal relação entre os homossexuais);
- infecção prévia com gonorréia (e não com outras doenças sexualmente transmissíveis);

Essas observações, segundo os autores, servem como evidências para a *“teoria da etiologia infecciosa do CaP”*:

3.3.2 Etiologia

Os homens carregam em seu código genético proto-oncogenes que fornecem informações para a célula normal transformar-se em maligna. Essa instabilidade genética parece não ocorrer indiscriminadamente, porque a função dos proto-oncogenes é neutralizada por outros grupos de genes protetores supressores; sendo os mais conhecidos o p53, o Rb e o p21. Tais genes promovem a morte apoptótica das células, toda vez que elas sofrem um processo de degeneração maligna (SROUGI, 1999).

Evidências indicam que o CaP surge porque as múltiplas divisões celulares que vão ocorrendo com o passar dos anos acompanham-se de discreta fragmentação dos cromossomos, que vão se privando de parte do seu material genético. Com o decorrer do tempo, acumulam-se as perdas dos genes supressores, o que liberta a atividade dos proto-oncogenes, permitindo a transformação das células prostáticas (SROUGI, 1999).

Em 1996, pesquisadores do *National Center for Human Genome Research*, de Bethesda e da Universidade de Umea da Suécia, identificaram no braço longo do cromossomo nº 1 o local em que, provavelmente, se aloja o principal proto-oncogene causador do CaP, denominado de HPC1 (Hereditary Prostate Câncer 1), conforme citado por SROUGI (1999).

3.3.3 Fatores de Risco do CaP

- a) **História Familiar** – homens com antecedentes familiares de CaP apresentam uma maior probabilidade de desenvolver a doença. Os riscos aumentam a 2,2 vezes quando o paciente é de 1º. grau (pai ou irmão), para 4,9 vezes quando dois parentes de 1º. grau são portadores do tumor e em 10,9 vezes quando três parentes de 1º. grau tem a doença. Nos casos hereditários, o CaP se manifesta precocemente, muitas vezes antes dos 50 anos. Por isso, recomenda-se que os homens com história familiar devem realizar exames preventivos a partir dos 40 anos e não aos 50 anos (SROUGI, 1999). De acordo com Gronberg (1997), aproximadamente 9% dos casos de câncer de próstata se devem à herança genética familiar. O CaP hereditário revela o seguinte perfil: casos múltiplos em família diagnóstico positivo em idades mais jovens, neoplasias de altos graus e doenças em estágios mais avançados (HAMDY, 2001).
- b) **Dieta** – a dieta rica em gordura animal parece contribuir para o aumento de incidência do CaP. Estudos realizados por um grupo do *Memorial Sloan-Kettering Câncer Center* de Nova York, com

camundongos portadores de CaP, revelaram que o volume do tumor foi 3 vezes maior nos animais que receberam dieta com 40% de gordura; comparados com aqueles cujo teor de gordura era de 2,3% (SROUGI, 1999).

3.3.4 Histopatologia

Mais de 95% dos cânceres de próstata são adenocarcinomas originados nos ácinos prostáticos, os quais podem começar em qualquer ponto da próstata; porém, ao contrário da hiperplasia, apresentam predileção pela periferia. Etiologicamente, os tumores são, provavelmente, multifatoriais; haja vista que apresentam variação no tamanho da célula, na forma dos núcleos ou nucléolos e no grau de diferenciação glandular (SAGALOWSKY, 1998).

O grau histológico dos adenocarcinomas da próstata constitui um importante fator de prognóstico, relacionando-se ao comportamento biológico do tumor e à sobrevida do paciente. A Tabela 2 mostra a correlação entre o grau histológico (Classificação de Gleason) e a sobrevida em pacientes com o CaP.

Tabela 2: Correlação entre o grau histológico (Gleason) e a sobrevida em pacientes com o CaP

GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA	METÁSTASES GANGLIONARES	SOBREVIDA DE 10 ANOS
2 – 4	16%	97%
5 – 7	39%	78%
8 – 10	60%	30%

Fonte: Srougi, 1999.

Como os tumores da próstata são bastante heterogêneos, sob o ponto de vista histológico, com áreas de maior e menor diferenciação, a graduação histológica da neoplasia é feita considerando-se; o sistema de graduação histológico mais utilizado é o proposto por Gleason, que valoriza principalmente o padrão glandular e a relação entre as glândulas e o estroma prostático (NARAYAN, 1994).

Baseado nos critérios de invasividade e aspecto histológico da agressividade da neoplasia, o esquema de graduação de Gleason determina os padrões histológicos, qualitativamente, por números de 1 a 5 (respectivamente, de mais para menos diferenciado), e esses números são somados para fornecer uma contagem total de 2 a 10 para cada tumor. Esta graduação é reproduzível e está relacionada com a evolução da doença e a sobrevida do paciente (SAGALOWSKY, 1998).

Narayan (1994), relataram que os adenocarcinomas da próstata bem diferenciados são caracterizados por grupos de pequenas glândulas, em duas fileiras, com pequena quantidade de estroma interposto e perda da camada celular mioepitelal normal que circunda as células glandulares. A anaplasia nuclear é mínima.

Os cânceres moderadamente diferenciados possuem elementos glandulares mais desorganizados, com a anaplasia nuclear mais acentuada. As glândulas também apresentam infiltração de glândulas normais adjacentes, e os folhetos de glândulas anormais com feixe de células interpostos podem criar uma placa cribriforme.

Nos cânceres pouco diferenciados, segundo Narayan (1994), há ausência completa de formação da glândula e há folhetos, ou massas sólidas, de células individuais que se infiltram. A anaplasia nuclear, nesse caso, é acentuada.

Uma próstata com câncer freqüentemente possui, no mínimo, dois graus de neoplasia: um grau primário ou predominante, e um grau secundário.

3.3.5 Relação entre as Patologias HPB e CaP

As evidências científicas atuais sugerem que as patologias HPB e CaP são condições independentes. Entretanto, como ambas as doenças freqüentemente incidem com maior freqüência em indivíduos de idade avançada e, provavelmente, sofrem influências ambientais semelhantes; foram realizados estudos para determinar a sua inter-relação. Observações iniciais feitas por Albarran e Dossot e, mais posteriormente, por Armenian (1974) sugeriram que a incidência do CaP é mais comum em pacientes com HPB (NARAYAN, 1994).

Armenian *et al* apud Narayan (1994), observaram que, em 345 pacientes com HPB e um número semelhante de controles de idade equivalente acompanhadas durante 5 anos, as mortes por CaP foram 3,7 vezes mais freqüentes em pacientes com HPB.

Entretanto, os resultados dos estudos realizados por Greenwald, Caine e Johnson foram discordantes. Numa investigação com 838 pacientes e 802 controles de idade equivalente acompanhados durante 11 anos, Greenwald observou que o CaP ocorreu em 2,9% dos pacientes com HPB; ao passo que 3,2% dos controles desenvolveram o CaP (citados por NARAYAN, 1994).

Babinski (2001) descreve que, poucos estudos quantitativos mostraram comparações realizadas entre HPB e CaP, admite que persiste uma grande divergência sobre o principal elemento tecidual envolvido no crescimento prostático. Se ele é de origem epitelial (ductos ou ácinos prostáticos) ou proveniente da proliferação do estroma.

3.4 Parâmetros Diagnósticos

A detecção do câncer da próstata é feita por meio do toque digital retal (TDR), de medidas do PSA sérico e do ultra-som trans-retal (USTR). O TDR tem uma sensibilidade diagnóstica que varia de 40 a 80%, dependendo do tipo de paciente que está sendo avaliado.

Kiehl *et al* (2000) propõem que, no diagnóstico diferencial entre HPB e CaP, sejam utilizados métodos alternativos de interpretação do PSA; tais como: a densidade e velocidade do PSA, a estratificação por idade e a relação entre PSA livre e total. A densidade do PSA seria o quociente entre o PSA sérico e o volume prostático avaliado pela ultra-sonografia trans-retal. A velocidade do PSA refere-se à variação deste marcador com o tempo.

Maciel (2001) ressalta a importância da dosagem do PSA para rastrear o CaP e recomenda que o resultado do PSA é fundamental para definir a necessidade do ultra-som trans-retal e da biópsia, quando se faz avaliação de homens acima de 50 anos; já que o TDR pouco sensível à suspeita de CaP. Esse autor reconhece também que o PSA não é específico para o diagnóstico do CaP; já que níveis moderadamente elevados podem ser encontradas lesões benignas, como a prostatite e a HPB.

Rhoden (2001) confere ao PSA um aumento de ordem de 81% na taxa de detecção do CaP, sobre o TDR, e afirma que o diagnóstico do CaP localizado e potencialmente curável parece ser duplicado com a dosagem sérica do PSA. Esse autor reconhece que, nos pacientes com valores entre 4 e 10ng/mL, a real utilidade do PSA não tem sido esclarecida, em função da sua baixa especificidade. Já para valores acima de 10ng/mL, é referida uma taxa de detecção de CaP na ordem de 53%. Em valores de PSA abaixo de 4ng/mL, verificam-se taxas muito baixas de incidência de CaP. Todavia, segundo o autor, entre 4 e 10ng/mL, a probabilidade de detecção de CaP após a realização de biópsias atinge 26%.

Arista-Nasr (1998), em um estudo realizado em 100 pacientes, reconhece que existe uma sobreposição significativa de valores de PSA em pacientes com os resultados malignos e benignos, e que somente valores de PSA acima de 30ng/mL seriam fortemente sugestivos de carcinoma.

A biópsia prostática realizada por via trans-retal é a técnica mais utilizada; embora esteja associada a uma maior incidência de complicações sépticas, que surgem em 8 a 25% dos pacientes (SROUGI, 1999).

A biópsia prostática combinada com a técnica de ultrassonografia trans-retal (USTR) constitui-se o método mais recomendado para se estabelecer o

diagnóstico do CaP. Segundo Sagalowsky (1998), a biópsia é indicada quando se detecta uma anormalidade a partir de, pelo menos, um dos seguintes meios:

- palpação;
- medida do nível sérico do PSA;
- diagnóstico por imagem;
- identificação de sinais e sintomas no trato urinário inferior em homens, sem uma causa conhecida de obstrução.

3.5 Patologia

A maioria (70%) dos cânceres de próstata origina-se na zona periférica desta glândula, enquanto 15 a 20% originam-se na zona central e uma parcela de 10 a 15% da zona de transição. A maior parte dos cânceres é multicêntrica. Há vários sistemas de estadiamento do CaP e todos são baseados no grau de diferenciação glandular, em atipia citológica e em anormalidades nucleares (NARAYAN, 1994).

O sistema de estadiamento do CaP mais utilizado é o de Gleason. Antonopoulos (2000) descreve que a técnica introduzida por Gleason & Mellinger, considerada padrão na graduação histológica do CaP, é de grande importância na definição do prognóstico do paciente. Neste sistema, são estabelecidos números de Gleason que identificam o grau de graduação histológica do tumor de próstata, da seguinte forma (NARAYAN, 1994):

- de 2 a 4: câncer bem diferenciado;
- de 5 a 7: câncer moderadamente diferenciado;
- de 8 a 10: câncer pouco diferenciado.

3.5.1 Antígeno Prostático Específico

Vasco (1997) apresentam um histórico do PSA, que foi identificado no plasma seminal por Hara *et al* em 1971 no Japão, tendo sido denominado "gama-seminoprotéica"; posteriormente isolado e purificado por Li & Berling em 1973. Em 1978, Sensabaugh caracterizou esta proteína como "sêmen-específica" e a denominou "p30", devido ao seu peso molecular ser de aproximadamente 30 kDa. Graves *et al* aplicaram a p30 para identificar vítimas de estupro, na década de 1970. A partir de 1979, Wang *et al* isolaram o antígeno específico na próstata e o denominaram "Antígeno Específico da Próstata" (PSA).

Os últimos autores também estabeleceram que esta proteína era imunologicamente idêntica àquela encontrada no plasma seminal. Em 1980, Papsidero *et al* desenvolveram o primeiro teste sorológico para medir o PSA sérico.

Vasco (1997) identifica o PSA como uma glicoproteína de cadeia simples, com 240 aminoácidos e quatro cadeias laterais de carboidratos; homóloga às proteases da família da Kalicreína. O gene responsável pela sua codificação encontra-se no cromossomo 9.

O PSA é produzido em grande quantidade pelas células epiteliais dos túbulos e ácinos prostáticos. Outros sítios também podem sintetizar o PSA; como, por exemplo, as glândulas peri-uretrais. Na mulher, o PSA é secretado pelas glândulas para-uretrais (glândulas de Skene), de origem embriologicamente homóloga à da próstata (CAMPOS, 1992). No início, o teste de PSA não possibilitava a detecção no soro de valores muito baixo desta proteína. Com métodos mais sensíveis, já é possível detectar o PSA em concentrações de até 0,06 ng/mL, em meninos pré-púberes (ZADUCHLIVER, 1994; CASAL, 1999).

A razão entre o PSA (ng/mL) e o volume prostático (cc) avaliado pela USTR, nos fornece a **densidade do PSA (PSAD)**; que na, HPB, costuma estar abaixo de 0,10. Bretton (1994), realizou um estudo com 559 pacientes onde concluiu que o PSAD é útil para identificação de casos positivos de CaP em homens com TDR normal e valores de PSA entre 4,1 e 10,0ng/mL.

Um outro conceito atual de importância é o da **velocidade do PSA**. Sabe-se que o PSA eleva-se com a idade, a partir dos 40 anos, numa taxa de 4% ao ano. Admite-se que a velocidade de elevação do PSA superior a 20% ao ano alerte para a presença do carcinoma da próstata (ZADUHLIVER, 1994; WALLACH, 1999).

Segundo Noguchi *et al.* (1999), o PSA e a densidade do PSA não fornecem informações preditivas úteis quanto à necessidade de repetições de biópsias.

Stamey (1987) verificou que 1g de tecido prostático com hiperplasia benigna da próstata (HPB) produz aproximadamente $0,31 \pm 0,25$ ng/mL de PSA; enquanto que o tecido prostático neoplásico produz 10 vezes mais, ou seja, 3,5 ng/mL de PSA por grama de tecido (VASCO, 1997).

Ikeda (1999) acrescenta que a maior parte do PSA que circula no soro é ligada à proteína, sobretudo à α_1 -antiquimotripsina e à α_2 -macroglobulina. Tanto anticorpos monoclonais quanto policlonais revelam o PSA produzido, permitindo uma detecção quantitativa dessa protease no soro pelo método de ELISA. As características bioquímicas do PSA estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Características bioquímicas do PSA

ASPECTO BIOQUÍMICO	CARACTERÍSTICA DO PSA
Massa Molecular (Da)	30.000 – 34.000
Composição	Glicoproteína
Subunidade	Monômero
Número de isômeros	3 a 5
pH	6,8 a 7,5
Conteúdo de carboidratos (%)	7
Coefficiente de sedimentação	3,1
Motilidade eletroforética	β
Total de aminoácidos	240
Aminoácido NH ₂ terminal	Isoleucina
Família de enzimas	Serina protease
Meia-vida	2-3 dias
Especificidade imunológica	PSA exclusivamente

Fonte: Rodriguez *et al.*, 1999

Conforme Campos (1992), Meares (1986) e Kiehl (2001), o PSA se eleva também em alguns estados inflamatórios; como as prostatites (aguda e crônica), as hipertrofias prostáticas benignas e, muito transitoriamente e em menor concentrações, até nas manipulações prostáticas (ex: massagem, biópsia e sondagens).

Em 1997, Avilán Rovira questionou a razão pela qual os níveis do PSA se apresentam mais elevados nos negros. Uma explicação parcial, segundo esse autor, é que o volume do tumor nos negros é, em geral, maior que nos brancos. O autor observou, também, que os negros apresentam uma maior incidência da Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN), além dos níveis mais altos de testosterona; o que pode influir na maior produção do antígeno.

Becciolini, Porciani e Lanini (1994) afirmam que em pacientes com câncer de próstata, o PSA revela-se como o melhor marcador do diagnóstico e do prognóstico, do que a fosfatase ácida prostática.

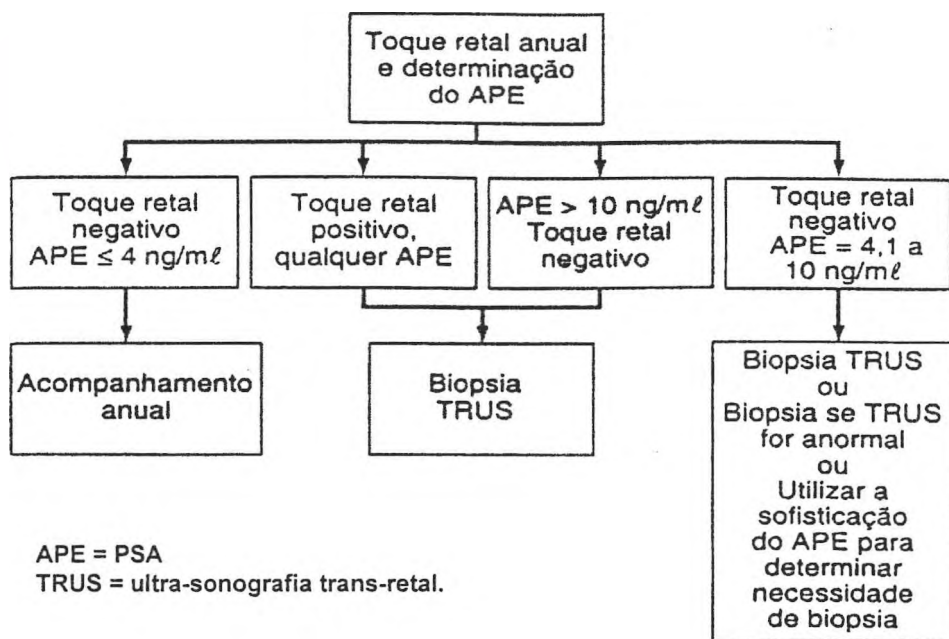
Nos pacientes com biópsias positivas para o CaP, os níveis de PSA sérico nem sempre parecem se correlacionar com o estágio e o tamanho do tumor, ou com a extensão da doença; a menos que o tumor tenha quebrado a cápsula prostática e/ou se tornado metastático (SAGALOWSKY, 1998). Acredita-se, também, que os tumores indiferenciados nem sempre produzem o PSA, o que pode contribuir a resultados falso-negativo; razões pelas quais valores séricos baixos de PSA não excluem definitivamente a presença do carcinoma da próstata. Entretanto, em níveis elevados, o PSA tem-se provado como um marcador mais confiável da presença da doença neoplásica em pacientes.

O uso do toque retal (TRD), combinado com a medida sérica do PSA, permite a detecção de mais de 60% dos casos de câncer da próstata localizado (SAGALOWSKY, 1998). A esse respeito, a FIGURA 1 mostra uma representação gráfica do uso associado desses parâmetros para identificar os pacientes que devem ser submetidos à biópsia de próstata trans-retal, e aqueles que necessitam apenas de acompanhamento preventivo anual.

Em seus estudos, Sauer (1997) concluiu que a associação da dosagem do PSA com o TDR é a maneira mais eficiente para se detectar o CaP. Entretanto, o autor enfatiza o fato de que a negatividade de um destes itens não afasta a possibilidade de neoplasia maligna. Em sua casuística, os casos que apresentaram valores de PSA entre 4 -10 ng/mL mostraram incidência de 17,5% de CaP; sendo que destes, 61% tinham o TDR não suspeito. Este dado parece indicar que, nesta faixa de PSA, o TDR é menos eficiente.

Na triagem do CaP em homens com prostatismo, a avaliação comparativa dos métodos TDR e PSA revelou que, em fases iniciais da doença (com valores de PSA > 4 ng/mL) o PSA possibilita a detecção mais precisa; haja vista que o TDR não detectou CaP em fases iniciais, em até 36,9% dos casos. O PSA, por sua vez, apresentou-se elevado em 73,9% dos casos pré-neoplásicos, e a grande maioria desses casos (65,2%) não foi detectada pelo TDR (SAXENA, MOHANTY e JAIN, 1997).

Figura 1: Uso combinado do toque retal e da dosagem do PSA na avaliação de pacientes



Fonte: Sagalowsky, 1998.

County *et al* (1995) estudaram a distribuição normal do PSA entre diferentes faixas etárias, em 471 indivíduos do sexo masculino; ajustando-se o valor do PSA à idade.

Melo (2000), no seu estudo realizado com 146 pacientes, concluiu que existe uma proporcionalidade direta e estatisticamente significativa entre a idade, o volume prostático e o nível sérico de PSA. Outros autores, como Osterling (1993), também constataram que quanto maior a idade e o volume prostático, maiores os valores de PSA; o que levou à adoção de faixas etárias na interpretação do PSA e Stamey (1987). Esses últimos autores evidenciaram uma relação linear entre o peso prostático e os níveis de PSA, onde cada grama de tecido prostático hiperplásico produz cerca de 0,3ng/mL de PSA.

As explicações para as diferenças do nível do PSA entre as faixas etárias referem-se, basicamente, às seguintes características observáveis nos pacientes com idades mais avançadas:

- maior incidência de hiperplasia benigna;
- glândulas com volumes maiores;
- maior frequência de prostatites crônicas e agudas, isquemias ou infartos prostáticos e cânceres microscópicos não detectáveis através dos métodos disponíveis atualmente;
- esses pacientes seriam, também, mais suscetíveis a alterações nas barreiras fisiológicas que mantêm o PSA no sistema ductal da próstata.

O valor do PSA ajustado à idade (TABELA 04) objetiva aumentar a sensibilidade da detecção de câncer nas camadas mais jovens da população, e aumentar a especificidade no uso deste parâmetro em pessoas mais idosas.

Tabela 4: Valores de PSA ajustados à idade

IDADE (anos)	PSA SÉRICO (ng/mL)
40 – 49	0,7
50 – 59	1,0
60 – 69	1,4
70 – 79	2,0

Fonte: Osterling, 1991.

Ghafoor (1998) realizou estudo sobre a avaliação do PSA como marcador neoplásico do câncer de próstata; verificando que o PSA apresentava a sensibilidade de 73,7%, a especificidade de 77,2%, o valor preditivo positivo de 57,0% e o valor preditivo negativo de 66,6%. O autor conclui que, apesar de ter uma sensibilidade relativamente baixa, o PSA é importante como marcador do câncer de próstata.

Rodrigues Netto Jr. (2000), justifica em seus estudos, que o PSA não pode ser considerado como um bom marcador tumoral; pelo fato de ser de tecido-específico e não tumor-específico. Um outro fator apontado por Rodrigues Netto Jr. é a relativa perda da especificidade, quando os níveis séricos se situam entre 4 -

10ng/mL - a chamada "zona cinzenta" - onde há uma prevalência de 25% de CaP; o que confirma os dados de Rhoden (2001) que a probabilidade de detecção do CaP nessa faixa de PSA (4 -10ng/mL) é de apenas 26%. A maioria dos CaP órgãos-confinados, apresenta níveis de PSA menor que 10ng/mL, enquanto que mais da metade dos tumores avançados têm valores de PSA maior que 10ng/mL. As biópsias da próstata vêm sendo indicadas, portanto, para a detecção do CaP em estágios potencialmente curáveis, por exemplo em casos cujos níveis de PSA são cada vez menores; o que leva a uma quantidade numerosa de biópsias desnecessárias. Recentemente, quando os valores de PSA se encontram entre 4 e 10 ng/ml, o uso da referência idade específica para o PSA total além do TDR, contribuiu para aumentar significativamente a especificidade do PSA, diminuindo em até 30% o número de biópsia desnecessária.

O PSA é "próstata-específico" e é produzido principalmente pelo tecido prostático, porém não é "câncer-específico"; sabe-se que as concentrações séricas de PSA podem elevar-se em diversas patologias prostáticas e em situações distintas (TABELA 05). Maciel (2001) confirma o fato de que PSA não é específico para o CaP.

Tabela 5: Condições que podem alterar a concentração sérica de PSA

COMPROVADAS	DISCUTIDAS
Câncer de Próstata (CaP)	Toque retal (TDR)
Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)	Ejaculação
Prostatites	Exercícios (ciclismo, etc.)
Isquemia, infartos prostáticos	PIN (Neoplasia Intra-epitelial Prostática)
Manipulação (biópsias prostáticas, ressecções transuretrais, citoscopias)	
Uso de Finasterida	
Uso de medicações antiandrogênicas	

Fonte: Srougi, 1999.

Sanchez (1995), Carducci (1999) afirmaram que a determinação do PSA é essencial para o acompanhamento pós-operatório dos pacientes submetidos à prostatectomia radical e tratados com radioterapia. Segundo esses autores, os valores de PSA observados em câncer local avançado, e em casos de enfermidades metastáticas tratadas com hormônios, trazem informações de alto valor prognóstico.

Meek (1990), confirma que em pacientes em tratamento com radioterapia para carcinoma localizado, uma meia vida muito prolongada do PSA, pode sugerir doença não-tratada ou resistente, e poderá servir como indicador para tratamento adjunto hormonal em pacientes receptores de radioterapia para CaP primário. HÅ (1998), relata que não há alteração do PSA em pacientes submetidos ao transplante renal e à imunossupressão com ciclosporina. Barichello (1995), estuda o PSA como um teste único de rotina no monitoramento da terapia para CaP inoperável e faz comparação com rastreamento radionucleotídico de osso e fosfatase ácida prostática e conclui que o PSA pode ser confiantemente empregado como ferramenta única no acompanhamento de pacientes para detecção precoce da progressão da doença e que o critério dinâmico de avaliação das determinações séricas do PSA provavelmente proporciona informações clínicas precoces e mais eficazes.

Glina (2001) relatam que a presença do PSA maior que 4g/mL - mais especificamente os valores entre 10-12 ng/mL - é o mais importante indicador da presença do câncer da próstata (CaP). Entretanto, Catalona *et al* (1991) encontraram 22,4% das neoplasias, em biópsias com níveis de PSA entre 4 a 10 ng/mL.

Para Rodrigues Netto Jr. (2000), o PSA sérico total (PSA-st) existe sob várias formas no plasma sanguíneo: com a maior fração se encontra acoplada a inibidores de proteases; mas uma delas não fica ligada a essas proteínas, e se apresenta como o PSA livre (PSA-L). Esta proteína se encontra diminuída em pacientes com CaP, ao contrário do que é observado em portadores de HPB, que apresentam taxas mais elevadas. Segundo Freire (1999), o PSA-st é composto por várias frações; sendo as mais importantes, a porção livre e a fração conjugada à α -1-antiquimiotripsina. Nos pacientes com CaP, há uma redução do PSA-L e um aumento do PSA conjugado.

O PSAL representa apenas 10% a 40% do PSA total; enquanto o PSA conjugado no fígado à enzima α -1-antiquimiotripsina corresponde a 60% a 90% do nível do PSA sérico (VASCO, 1997).

A diminuição dos níveis de PSA para <10 ng/mL, 6 meses após o tratamento, parece sinalizar uma boa resposta. Um mês depois de uma prostatectomia radical, o valor sérico do PSA deve se reduzir, teoricamente, a zero. Decorrido esse período, se o nível de PSA for maior que 0,4 ng/mL, acredita-se que haverá 100% de recorrência da doença; ao passo que um valor de PSA inferior a 0,2 ng/mL, parece associar-se à recorrência da doença em 11% dos pacientes, segundo relatado por Sanchez *et al* (1995).

Segundo Perrotti (2001) e Hoffman (2002), PSA apresenta uma especificidade relativamente baixa nas triagens populacionais, devido à sua incapacidade de distinguir casos benignos de CaP, ou seja, há tendência para o PSA elevar-se em ambos os casos, sem diferenças nítidas.

3.5.2 Toque Digital Retal

O TDR é considerado uma forma mais precisa de identificação do Câncer da Próstata (CaP), com a sua sensibilidade de 70% e a especificidade de 90%. Porém, o TDR não é suficientemente sensível para detectar os tumores de pequeno volume e aqueles que não se situam na zona periférica. Algumas lesões benignas, como os nódulos de hiperplasia, os cálculos prostáticos, a fibrose pós-operatória ou associado à prostatite crônica, e o infarto local, podem produzir áreas mais endurecidas e similares ao CaP (FRANCO, 1996).

Narayan (1994), faz suas considerações a respeito do exame físico do TDR, como um procedimento em que é permitida a palpação da próstata e das vesículas seminais por meio da parede retal anterior; permitindo avaliar toda a superfície posterior da próstata. Normalmente, a próstata tem o tamanho de uma castanha e a sua superfície é lisa. A consistência da próstata é firme e elástica. Na presença do CaP, podemos apalpá-la e notar seu endurecimento.

Alguns estudos foram realizados no sentido de esclarecer se o TDR aumenta a dosagem do PSA em níveis significativos. VASCO et al (1997) afirmam que o PSA somente aumenta após o TDR quando é realizado de maneira vigorosa, tipo massagem prostática e quando o paciente apresenta um PSA acima de 20ng/mL antes do toque, podendo atingir níveis altamente significativos.

3.5.3 Perspectivas de novos marcadores para diagnóstico de CaP

Novos marcadores do câncer prostático estão sendo continuamente pesquisados e podem permitir, no futuro, incrementos na especificidade do PSA como marcador de diagnóstico do CaP. Dentre eles, a Kalicreína glandular humana (hk), que pertence à mesma família de proteases séricas do PSA e apresenta cerca de 80% de homologia com o mesmo.

A hk também é produzida no epitélio prostático, sofre regulação androgênica e pode ser dosada no fluido seminal e no plasma, podendo formar complexos com a α -2-macroglobulina e α -1antiquimotripsina.

Resultados de estudos preliminares têm demonstrado que a hk pode proporcionar incrementos na especificidade do diagnóstico de neoplasia, em pacientes com o valor de PSA baixo (2 a 6 ng/mL). Em pacientes com PSA de 2 a 20 ng/mL, a hk poderá ser utilizada em conjunto com o PSA, para auxiliar na diferenciação entre os CaP e HPB (PARTIN et al, 1998).

Os fatores de crescimento similares à insulina (IGF-I e IGF-II), parecem possuir atividades mitogênica e anti-apoptótica sobre o epitélio prostático normal e patológico. Chan (1998) verificou que os níveis pré-diagnóstico de IGF-I e IGF-II estavam associados ao desenvolvimento de CaP em pacientes estudados por até 10 anos, e sugeriu que os níveis elevados de IGF-I e IGF-II poderiam funcionar como marcadores precoces; identificando indivíduos com uma maior predisposição para desenvolver a doença, podendo os mesmos serem submetidos ao rastreamento mais freqüente.

Reiter et al (1998) identificaram o Antígeno das Células Primordiais Prostáticas (PSCA) como um marcador que revela 30% de homologia com o Ag2

das células prostáticas e se expressa na superfície das células. A expressão moderada a intensa desse antígeno em 88% dos casos de CaP, sugere que o PSCA também poderá servir de um marcador diagnóstico/terapêutico do CaP.

Thorel (2000), fazem referência à importância das mutações na carcinogênese; como o acúmulo da proteína p53 no núcleo das células tumorais, evento este fortemente associado a mutações puntiformes no gene TP53, sendo essas alterações genéticas mais frequentemente observadas em diversos tipos de câncer, incluindo as neoplasias urológicas. Alterações no produto deste gene podem ser detectadas por técnica de imuno-histoquímica, que se baseia na evidência de que a meia-vida da proteína p53 está aumentada; o que possibilita a sua detecção nas células neoplásicas. Vários estudos foram realizados na tentativa de associar a expressão elevada da proteína p53 como um marcador independente na evolução dos carcinomas de mama, cólon, reto, pulmão e da próstata. Porém, alguns trabalhos publicados a base de estudos da proteína p53 no CaP chegaram à conclusão de que essa manifestação é de ocorrência tardia, ou seja em estágios avançados, e que o marcador ideal seria aquele que já demonstrasse positividade tecidual em estágios iniciais do CaP; perdendo, assim, o seu significado como um marcador preditivo independente e de valor no prognóstico da patologia.

4 PLANO DE TRABALHO

Este trabalho foi realizado no Centro de Atenção à Saúde do Homem (CASH) e no Laboratório de Análises Clínicas, ambos anexos ao Hospital Distrital Dr. Evandro Ayres de Moura (HDEAM) da Prefeitura Municipal de Fortaleza; utilizando-se os dados constantes dos prontuários dos indivíduos atendidos no período de abril de 1999 a outubro de 2001, em especial os valores de PSA-st avaliados no Laboratório Clínico do hospital e os resultados dos exames histopatológicos das biópsias prostáticas realizados no Laboratório de Patologia Dr. Hamilton Monteiro LTDA. A reavaliação histopatológica das biópsias originais, gentilmente cedidas pelo Laboratório de Patologia Dr. Hamilton Monteiro LTDA, de alguns dos pacientes incluídos neste estudo, foi efetuada no Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará, sob a valiosa ajuda e orientação do patologista Prof. Dr. Francisco Valdeci de Almeida Ferreira.

5 RECURSOS MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Seleção de Pacientes

Durante o período de abril de 1999 à outubro de 2001, 149 pacientes foram diagnosticados no CASH com patologias prostáticas, baseado nos exames histopatológicos em biópsias; sendo 62 com neoplasias prostáticas (câncer da próstata-CAP), 85 com hiperplasia prostática benigna (HPB) e 2 com prostatite crônica inespecífica. Desses, os casos de CaP e HPB, totalizando 147, foram selecionados para estudos propostos nos objetivos deste projeto de pesquisa.

5.2 Exame de TDR

O procedimento utilizado para o exame de TDR realizado no CASH foi com o paciente deitado sobre a mesa de exame em posição de decúbito dorsal horizontal, com as pernas flexionadas e os pés um pouco afastados, o toque digital retal foi realizado com dedo indicador após o uso de vaselina.

5.3 Coleta de Sangue de Pacientes

O sangue venoso periférico de pacientes foi coletado em tubos de Vacutainer estéreis com agulhas não-reutilizáveis, adquiridos comercialmente pelo CASH. O antebraço de paciente foi limpo com algodão molhado em álcool etílico e foi colhida uma amostra de 5 ml de sangue por punção venosa. Após a coagulação do sangue, os tubos foram centrifugados a x1500 g e o soro conservado em tubos de ensaio estéreis, para posterior dosagem do PSA-st total no Laboratório de Análises Clínicas. Amostras de soro de cada paciente também foram conservados em congeladores a -35⁰ C, para posterior dosagem, em lotes, do PSA-st.

5.4 Dosagem de PSA-st

5.4.1 Recursos Materiais

1. Analisador de imunoenaios ELECYs 1010 da Roche.
2. Elecsys total PSA-st CalSet
3. Elecsys PreciControl Tumor Marker 1 e 2
4. Elecsys Diluent Universal.
5. Elecsys ProCell (tampão do sistema)
6. Elecsys CleanCell (solução de limpeza)
7. Elecsys SysWash (aditivo para água de lavagem)
8. Elecsys 1010 Assay Cup (cubetas de reação)
9. Micropartículas revestidas de estreptavidina **(M)**;
10. Anticorpos Monoclonais biotinizados anti-PSA-st Ab biotin **(R1)**;
Anticorpos Monoclonais anti-PSA-st marcados com complexo de rutênio Anti-PSA-st-Ab Ru (bpy) **(R2)**.

5.4.2 A Técnica de Dosagem de PSA-st

A dosagem do PSA-st baseia-se no princípio de uso de anticorpos monoclonais específicos ao PSA-st, não conjugados e conjugados com a estreptavidina, para induzir uma reação de "sandwich". O complexo resultante é adsorvido a uma fase sólida por meio de micropartículas fixadas magneticamente. A passagem da corrente pelo eletrodo provoca uma emissão de quimiluminescência, cuja intensidade é mensurada num fotomultiplicador e é proporcional à quantidade de PSA-st presente na amostra.

Toda a técnica foi realizada no instrumento automatizado Analisador de imunoensaios ELECYS 1010 da Roche, o que envolve as seguintes etapas metodológicas:

1. O procedimento se inicia com a colocação de 20 microlitros de amostra (soro de paciente) no equipamento, a qual é misturado com um anticorpo monoclonal específico do PSA-st biotinilado e um anticorpo monoclonal específico de PSA-st marcado com um complexo de rutênio. Durante a primeira incubação, eles reagem entre si e formam um complexo "sandwich".
2. Em seguida, micropartículas revestidas de estreptavidina são adicionadas, automaticamente no equipamento, para incorporação no complexo formado; o qual fixa-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina.
3. A mistura da reação é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente pela superfície do eletrodo. (Nesta fase, os elementos não fixados são removidos com ProCell).
4. Em seguida, uma corrente elétrica é aplicada ao eletrodo o qual induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador.
5. Os resultados são determinados com base numa curva de calibração, gerada especificamente no analisador por uma curva de 2 pontos e uma curva principal incluída no código de barras do reagente. Os valores de PSA-st são expressos em ng/mL de soro.

5.5 Coleta das Biópsias Prostáticas

No CASH, todo o paciente que apresente anormalidades no exame TDR, e/ou com o valor de PSA-st alterado, é submetido aos exames de biópsia da próstata, utilizando-se o seguinte procedimento:

O preparo do paciente para realizar a biópsia:

1. Limpeza intestinal com fleet enema duas horas antes do exame;
2. Antibiótico profilaxia, iniciando-se 12 horas antes do exame e continuando-se por 5 dias, duas vezes por dia;
3. Avaliação detalhada da bexiga do volume prostático
4. Exame digital retal objetivando avaliar a glândula e setoriar as alterações, além de dilatar o esfíncter anal
5. Introdução do transdutor trans-retal e exame de todas as porções da glândula
6. Retirada de 6 fragmentos para análise histológica.

O material da biópsia de cada paciente é coletado pelos profissionais qualificados do CASH através da retirada de fragmentos por amostragem sextante: Zona periférica lado direito superior (ZPLD-superior), Zona periférica lado direito médio (ZPLD-médio), Zona periférica lado direito inferior (ZPLD-inferior), Zona periférica lado esquerdo superior (ZPLE-superior), Zona periférica lado esquerdo médio (ZPLE-médio) e a Zona periférica lado esquerdo inferior (ZPLE-inferior). Os fragmentos biópsiados são conservados em formalina e enviados para exames histopatológicos.

Como foi aludido no capítulo anterior, os exames histopatológicos relevantes para o diagnóstico das duas patologias foram realizados no Laboratório de Patologia Dr. Hamilton Monteiro, contratado pelo CASH, em regime de serviços terceirizados.

Para a realização desses procedimentos, a instituição obtém, rotineiramente, o consentimento prévio dos pacientes; conforme as normas adotadas no CASH.

5.6 Exames Histopatológicos em Biópsias Prostáticas

Os exames histopatológicos relevantes para o diagnóstico das duas patologias foram realizados no Laboratório de Patologia Dr. Hamilton Monteiro, contratado pelo CASH, em regime de serviços terceirizados; no período de abril, 1999 a outubro, 2001.

Os resultados desses exames histopatológicos, constantes dos prontuários do CASH, foram utilizados nestas investigações.

5.7 Reavaliações Histopatológicas nas Biópsias

No presente estudo, foram também realizados novos exames histopatológicos numa amostra de 17 pacientes, daqueles que constituíram o objeto deste estudo; Para isto, foram efetuados novos cortes nos mesmos blocos originalmente preparados pelo Laboratório de Patologia Dr. Hamilton Monteiro, onde os exames histopatológicos foram inicialmente realizados. As novas lâminas, preparadas para exames histopatológicos no Setor de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, foram reavaliadas por um professor patologista com larga experiência na avaliação de biópsias da próstata.

Esta amostra de 17 pacientes foi constituída a partir dos seguintes critérios:

- pacientes que apresentaram PSA-st > que 10 ng/mL e que tiveram como resultado histopatológico HPB;
- pacientes que apresentaram PSA-st < que 10 ng/mL e que tiveram o diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma.

Ressalta-se que o valor do PSA-st de > 10 ng/mL foi utilizado como um dos critérios de seleção de pacientes para o exame histopatológico de confirmação, devido ao uso, na prática, desse valor de PSA-st como um indicador da presença do CaP; atribuindo-se à patologia de HPB, geralmente, um valor abaixo disso. Dessa forma, objetivou-se confirmar o diagnóstico inicial de todos os casos de CaP com

valores de PSA-st de < 10 ng/mL, como também aqueles casos de HPB com valores de PSA-st acima de 10 ng/mL.

Os cortes histológicos dos blocos das biópsias e o processamento dos mesmos para exames histopatológicos, inclusive a coloração pelo método de Hematoxilina e Eosina, obedeceram os procedimentos laboratoriais de rotina.

Imagens microfotográficas desses casos de CaP foram feitas no Microscópio NIKON com equipamento fotográfico, sob objetivas de x10 e x100.

5.8 Influência do Exame TDR sobre os Valores do PSA-st

Para o presente estudo, os primeiros 48 homens que se apresentaram ao CASH, e considerados normais quanto à saúde da próstata, foram escolhidos, no período de junho a setembro de 2001; para serem submetidos ao exame de TDR pelos profissionais do CASH. Amostras de sangue foram coletadas dos indivíduos pré-TDR e 30 minutos pós-TDR para dosagem dos valores de PSA-st no Laboratório da Instituição. O critério de 30 minutos pós-TDR foi decidido pelos próprios profissionais do CASH como um intervalo apropriado para o presente estudo; haja vista que os relatos na literatura não estabelecem, de consenso, um prazo pós-TDR como ideal para a avaliação dos efeitos deste procedimento clínico sobre os valores de PSA-st.

A determinação dos níveis de PSA-st nesses 48 pacientes obedeceu à mesma metodologia descrita anteriormente; tanto nas amostras pré-TDR, quanto nas pós-TDR.

5.9 Determinação dos Valores de Referência de PSA-st da População Masculina Cearense; baseada numa Amostra de Valores

Foram analisados dados de 469 indivíduos com idade de 40 anos ou mais, no período de abril de 1999 a outubro de 2001, que apresentaram normalidade pelo exame de TDR no CASH; nos quais os níveis sanguíneos do PSA-st foram avaliados.

5.10 Análises de Dados

A média aritmética e o desvio padrão dos valores de PSA-st de cada grupo foram calculados, e os dados então foram organizados em ordem crescente para estimativa do valor mediano do grupo. Devido à larga variação dos valores de PSA-st em muitos dos grupos, variação esta verificada nos valores elevados de desvio padrão dos mesmos; as medianas dos valores de PSA-st foram utilizadas para análises estatísticas. Foi utilizado o **teste de χ^2 para comparação das diferenças entre os valores medianos** de PSA-st das patologias HPB e CaP, das dos grupos etários de cada uma das patologias e as diferenças entre os valores medianos das faixas etárias da amostra de população para cálculos de valores de referência. A **estatística de Mc Nemar para avaliação da diferença entre medianas de amostras pareadas** foi empregada, para avaliação do efeito do TDR sobre os valores de PSA-st (SACHS, 1978).

5.11 Avaliação pelo Comitê de Ética

Os objetivos e as investigações pretendidos no presente projeto de pesquisa sofreram a avaliação prévia e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas Clínicas do Centro de Ciências da Saúde da UFC - **COMEPE**. Aprovado (em anexo).

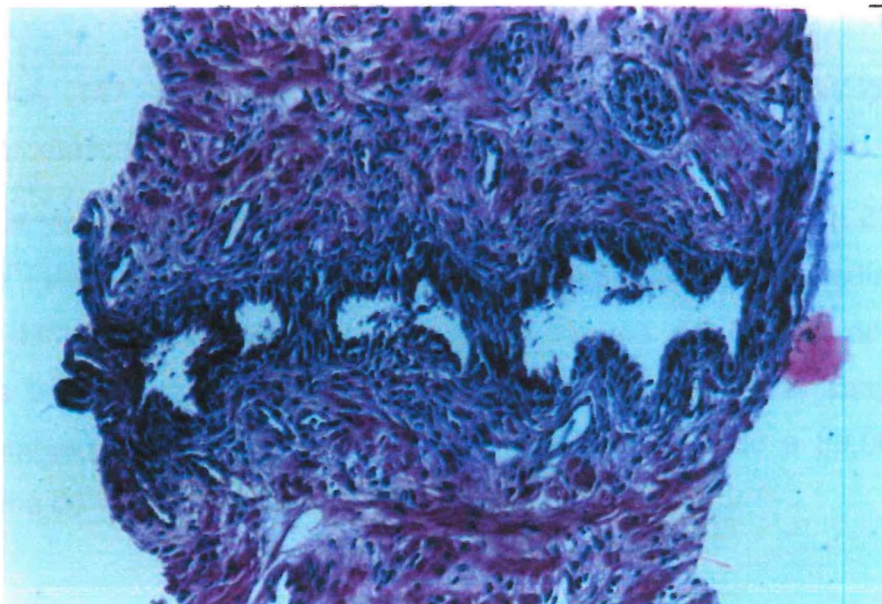
6 RESULTADOS

6.1 Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

A HPB fora constatada em 85 dos 147 pacientes (57,8%). O perfil histopatológico dos casos de HPB está mostrado nas Fig. 2 .

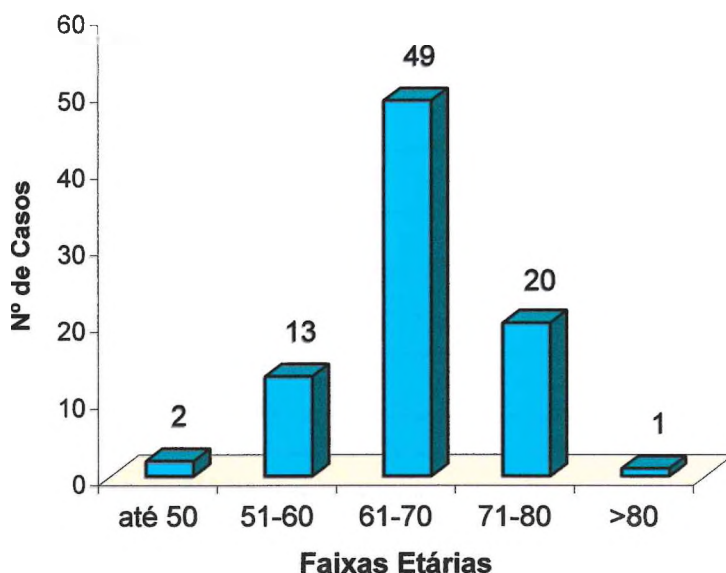
Novos exames histopatológicos realizados com secções preparadas dos blocos de biópsias originais de 17 pacientes que tiveram o diagnóstico positivo para adenocarcinoma com valores de PSA-st abaixo de 10ng/mL, ou a Hiperplasia Prostática Benigna com o valor de PSA-st acima de 10ng/ml, comprovaram a existência dessas patologias em todos os casos reavaliados.

Figura 2: Histologia de Hiperplasia Prostática Benigna - HPB



A distribuição por faixas etárias desses casos está apresentada na Fig. 3.

Figura 3: Freqüência de distribuição da HPB relacionada com faixa etária



6.2 Valores de PSA-st em Pacientes com HPB

Dos 147 pacientes avaliados pelos exames histopatológicos para patologias prostáticas, 85 (57,8%) foram diagnosticados com a HPB.

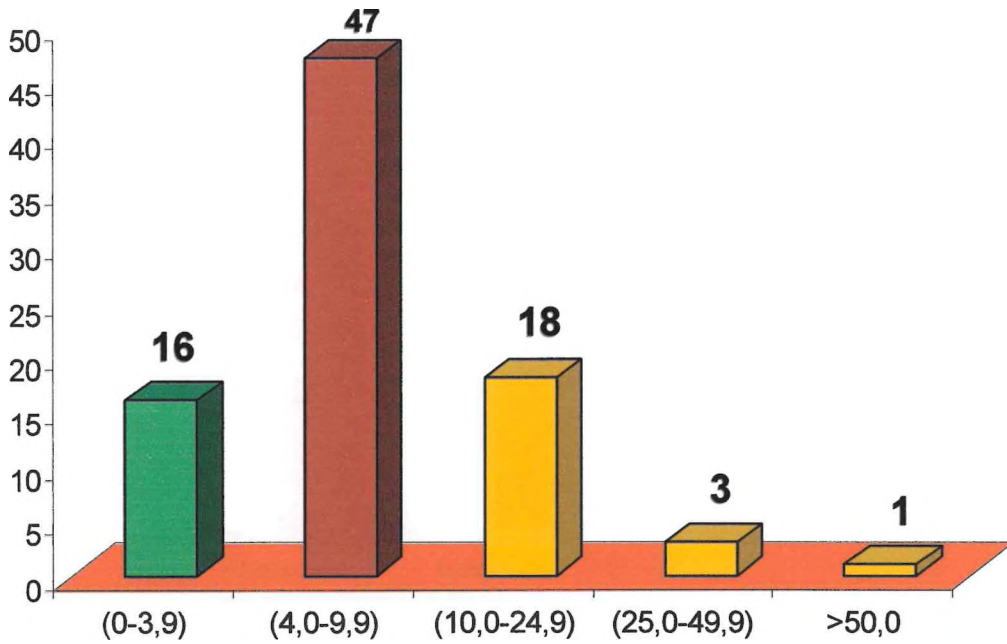
Os valores de PSA-st desses pacientes variaram de 0,01 a 83,00 ng/mL; com o valor médio e o desvio padrão de $(9,4 \pm 10,3 \text{ ng/mL})$, e a mediana de 7,70 ng/ml. Os dados também revelaram que os valores de PSA-st apresentavam variação de 0,01 a 7,30 ng/mL na metade dos pacientes situada abaixo do valor mediano; enquanto a distribuição dos valores ficou entre 7,80 a 83,00 ng/mL na metade acima do valor mediano (Tabela 06).

Tabela 6: Valores de PSA-st em pacientes com HPB

VALORES DE PSA-st (ng/ml)	
(n=85)	
Média ± Desv. Padrão	9,43 ± 10,30
Mediana	7,70
Amplitude de Variação	(0,01 – 83,0)
Valores abaixo da Mediana	(0,01 a 7,30)
Valores acima da Mediana	(7,80 a 83,0)
Valores abaixo da Média	(0,01 a 9,40)
Valores acima da Média	(9,50 a 83,0)

Dos 85 com HPB, 16 pacientes (18,8%) revelaram valores de PSA-st abaixo de 4,00 ng/mL, valores esses atribuídos à população masculina considerada normal e sem patologias prostáticas; além da constatação em mais 22 pacientes (25,9%) de valores acima do patamar de 10,00 ng/mL, geralmente considerado indicativo das neoplasias prostáticas. Apenas 47 dos 85 casos de HPB (55,3%) demonstraram valores de PSA-st dentro da faixa de 4,00 a 9,90 ng/mL (Fig. 4).

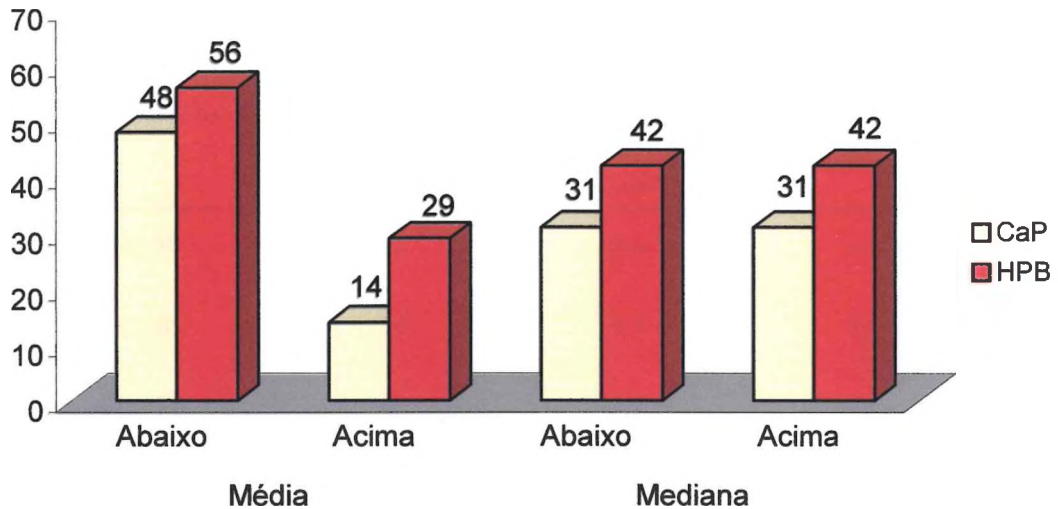
Figura 4: Distribuição dos valores de PSA-st em pacientes com HPB



- Valores abaixo do patamar considerado máximo da faixa normal
- Valores dentro da faixa considerada indicativa de HPB
- Valores dentro da faixa considerada indicativa de CaP

Os números de pacientes portadores de HPB com valores de PSA-st abaixo e acima da média aritmética e mediana estão apresentados na Fig. 5.

Figura 5: Números de pacientes com valores de PSA-st abaixo e acima das médias e medianas nas patologias CaP e HPB



A distribuição dos valores de PSA-st de acordo com as faixas etárias, com médias \pm DP e medianas, está demonstrada na Tabela 07. Como se vê nos resultados, os valores médios e medianos aumentaram progressivamente com a idade dos pacientes; de 6,30/6,30 ng/mL (média/mediana) da faixa etária de abaixo dos 50 anos para 10,2/7,8 ng/mL) para a faixa etária de 71 a 80 anos.

As diferenças entre os valores medianos das faixas etárias, não estavam estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabela 7: Distribuição dos valores medianos de PSA-st nos pacientes com HPB, conforme à faixa etária

IDADE (anos)	PACIENTES COM HPB		
	Nº DE PACIENTES	MEDIANA ** DO PSA-st (ng/ml)	MÉDIA ± Desv. Padrão PSA-st (ng/ml)
Até 50	2	6,3 **	6,3 ± 4,6
51 – 60	13	6,9 **	6,6 ± 3,2
61 – 70	49	7,7 **	9,9 ± 12,2
71 – 80	20	7,8 **	10,2 ± 9,0
> 80	1	-	-
TOTAL	85		

** As diferenças entre os valores medianos das faixas etárias não são significantes ($p < 0,05$).

O maior número de casos de HPB incidiu na faixa etária de 61 a 70 anos, correspondente com 49; seguida da faixa de 71 a 80 anos com 20 e a de 51 a 60 anos com 13. Na faixa de até 50 anos e naquela com >80 anos, apenas dois e um casos foram constatados; respectivamente (Fig. 37).

Vale ressaltar que, além dos casos de HPB, dois pacientes diagnosticados com prostatite crônica inespecífica em biópsias, também revelaram valores do PSA-st de 16 e 20 ng/mL (valores não demonstrados nas tabelas).

6.3 Neoplasias (Adenocarcinomas da Próstata (CaP))

Dos 147 pacientes estudados, 62 (42.2%) tiveram o diagnóstico positivo para Câncer da Próstata nas biópsias. O perfil histopatológico desses casos de CaP em pacientes cearenses, conforme à avaliação baseada nos critérios de Gleason (escores), se encontra ilustrado na Fig. 6. Dos 62 pacientes com diagnóstico de CaP, 52 (~ 90%) pacientes apresentaram neoplasias bastante invasivas, com escores de 6 a 9, e apenas 6 tiveram grau histológico avaliados como moderadamente desenvolvidos e receberam escores de 4 e 5. Adicionalmente, 3 casos foram classificados como neoplasias intra-epiteliais de alto grau (PIN) e mais um caracterizado como neoplasia intra-epitelial de baixo grau (PIN), recebendo o escore 1 pelo sistema de classificação de Gleason. As características histopatológicas de casos de CaP estão apresentadas nas Figs 7, 8 e 9.

Figura 6: Distribuição dos casos de CaP conforme à classificação de Gleason

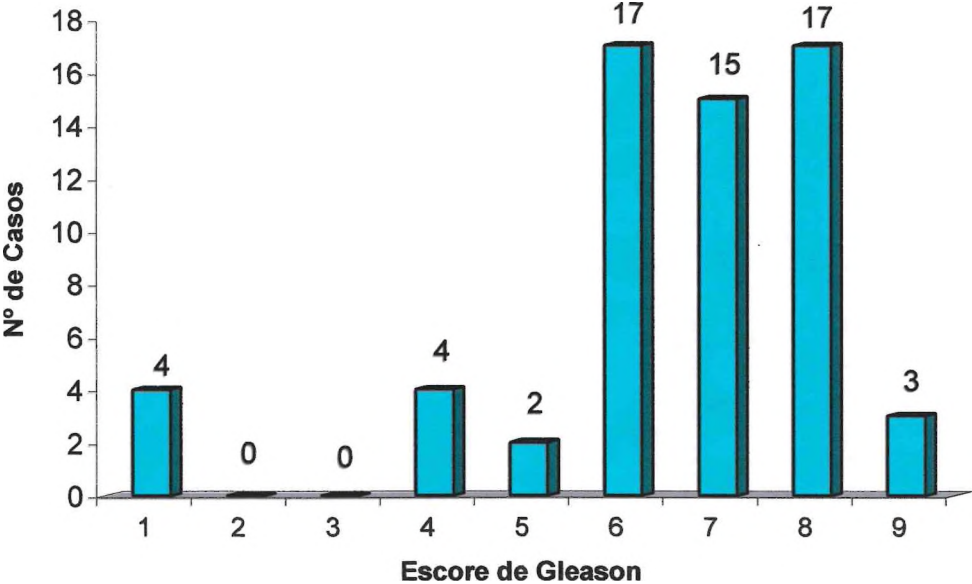


Figura 7: Histologia de “Carcinoma In Situ” Neoplasia Intra-Epitelial (PIN) – Alto Grau - Escore 1

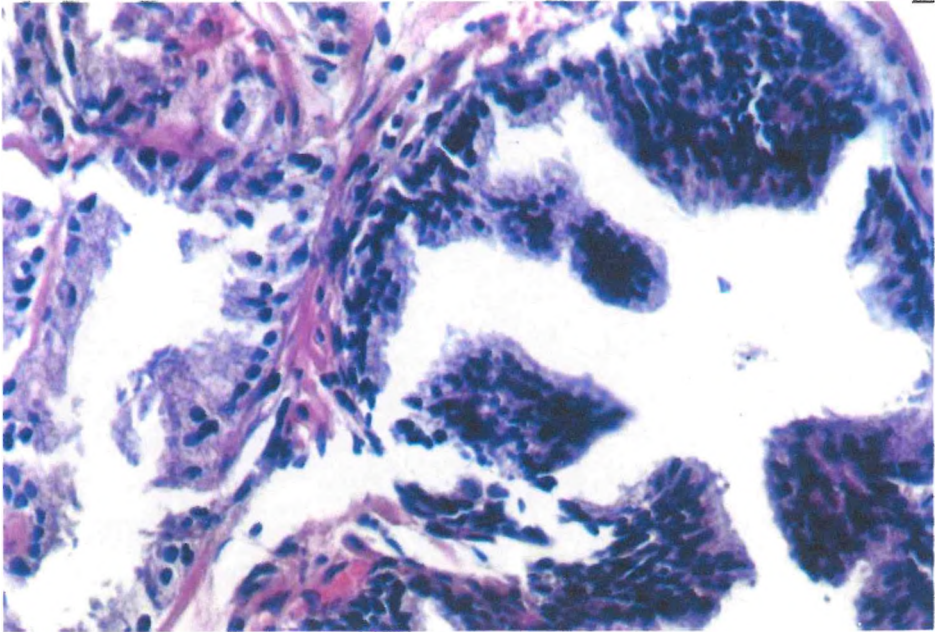


Figura 8: Histologia de Carcinoma da Próstata (CaP) - Escore de Gleason 6

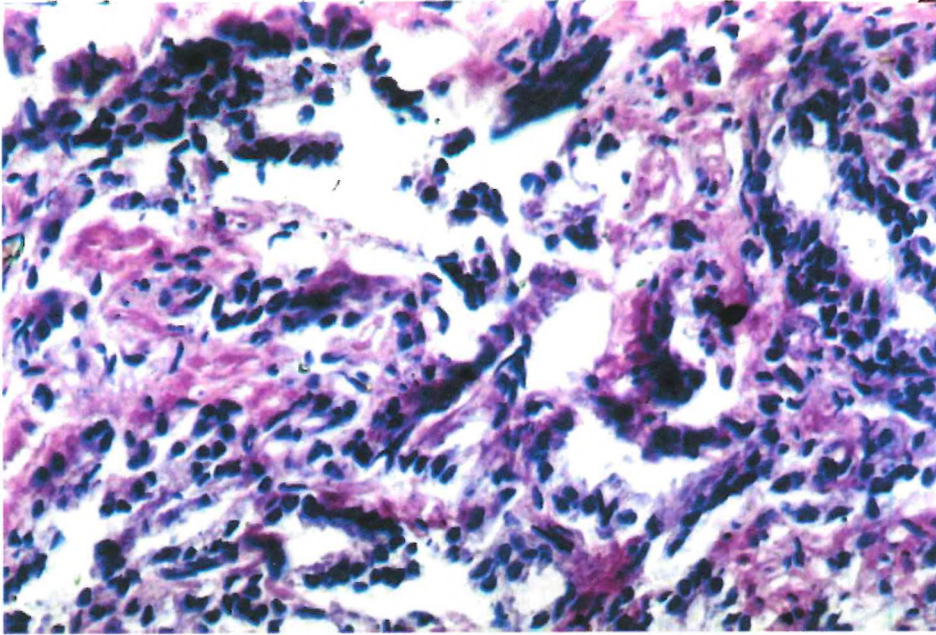
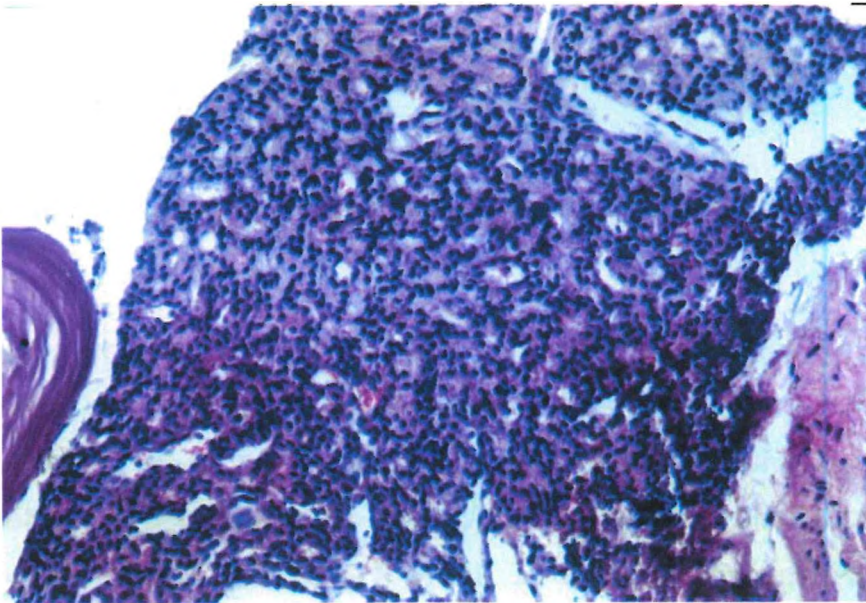
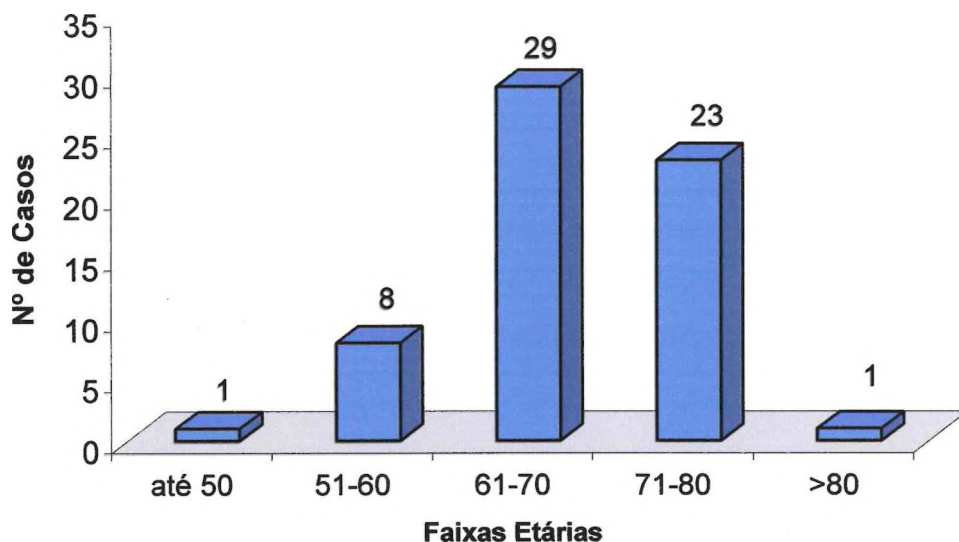


Figura 9: Histologia de Carcinoma da Próstata (CaP) - Escore de Gleason 8



A distribuição das neoplasias por faixas etárias está apresentada na Fig. 10. A faixa etária desses homens variou de 47 a 84 anos; sendo que a faixa de idade que apresentou a maior frequência de casos de CaP foi 61 a 70 anos com 29, seguida pelas faixas de 71 a 80 e 51 a 60 anos; com 23 e 8 casos, respectivamente. A incidência do CaP em indivíduos com idades de até 50 anos e maior que 80 anos foi muito rara; apresentando-se, apenas, um (1) caso em cada.

Figura 10: Frequência de distribuição do CaP relacionada à faixa etária



6.4 Valores de PSA-st em Pacientes com Neoplasias Prostáticas

Os valores de PSA-st dos 62 pacientes portadores de neoplasias prostáticas estão representados na Tabela 08. Os níveis de PSA-st nesses pacientes demonstraram variação extrema, do nível mínimo possível de 0,01 ng/mL ao máximo detectável pela técnica de 500 ng/mL; com a média aritmética e o desvio padrão situando-se em $38,90 \pm 85,11$ ng/mL. O valor mediano de PSA-st desse grupo ficou em 13,40ng/mL. Os valores de PSA-st abaixo de 1,00 e os acima de 100,00 ng/mL foram confirmados, mediante novas dosagens nos soros dos

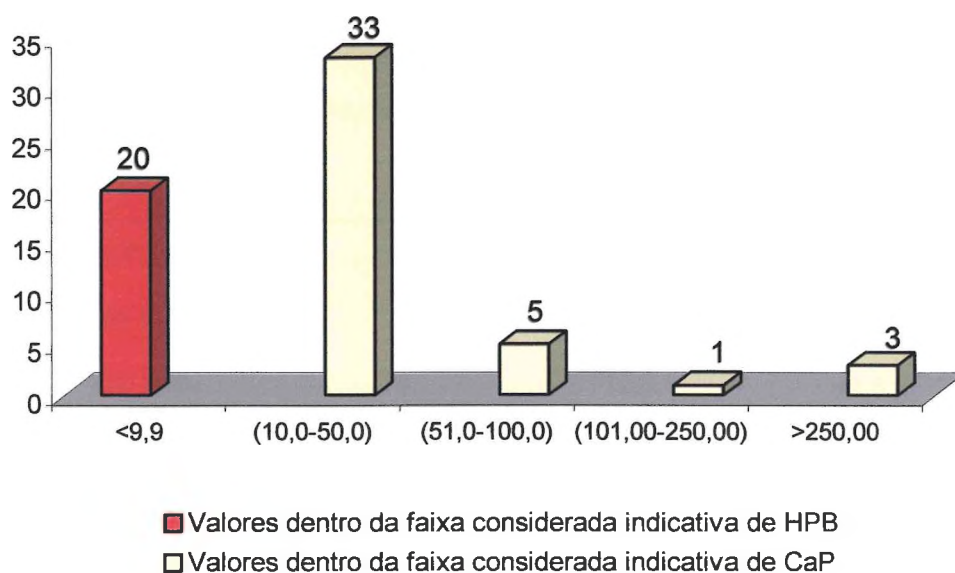
pacientes. As distribuições dos valores de PSA-st abaixo e acima da mediana também estão mostradas na mesma tabela.

Tabela 8: Valores de PSA-st em pacientes com CaP

VALORES DE PSA-st (ng/ml)	
(n=62)	
Média ± Desv. Padrão	38,90 ± 85,11
Mediana	13,40
Amplitude de Variação	(0,01 – 500,00)
Valores abaixo da Mediana	(0,01 a 13,00)
Valores acima da Mediana	(13,80 a 500,00)
Valores abaixo da Média	(0,01 a 35,80)
Valores acima da Média	(40,00 a 500,00)

A distribuição dos valores de PSA-st revela que 20 dos 62 pacientes (~32.3%) portadores de neoplasias prostáticas tiveram valores abaixo de 10.00 ng/mL, enquanto 4 (~ 6,5%) dos pacientes apresentaram níveis elevados de 129,00 a 500.00 ng/mL. Os números de casos com valores de PSA-st abaixo de 10,00; valores entre 10,00 e 50,00; de 51,00 e 100,00 e dos valores acima de 101,00 ng/mL, estão apresentados na Fig. 11.

Figura 11: Distribuição dos valores de PSA-st em pacientes com CaP



A desigual distribuição dos valores de PSA-st em casos de neoplasias prostáticas torna-se melhor evidente, se considerarmos o detalhe de que 30 dos 62 caíram entre os valores 0,01 e 13,00 ng/mL, situando-se abaixo da mediana de 13,40 ng/mL; ao passo que os outros 30 valores se distribuíram entre 13,80 e 500,00 ng/mL (Tabela 08).

A distribuição dos valores de PSA-st em pacientes portadores de neoplasias prostáticas, conforme às faixas etárias, está apresentada na Tabela 09, junto com as respectivas médias \pm DP e medianas. Como na patologia de HPB, o maior número de casos de CaP incidiu na faixa etária de 61 – 70 anos; seguido pelas faixas de 71 – 80 e 51 – 60, com 23 e 8 casos, respectivamente. Nas faixas de até 50 e acima dos 80 anos, havia, somente, um caso em cada.

Tabela 9: Distribuição dos valores medianos de PSA-st nos pacientes com CaP, conforme à faixa etária

IDADE (ANOS)	PACIENTES COM CAP		
	Nº DE PACIENTES	MEDIANA ** PSA-ST (NG/ML)	MÉDIA ± DESV. PADRÃO PSA-ST (NG/ML)
ATÉ 50	1	-	-
51 – 60	8	11,5 **	29,3 ± 28,3
61 – 70	29	12,0 **	42,5 ± 103,2
71 – 80	23	17,0 **	40,8 ± 77,9
> 80	1	-	-
TOTAL	62		

** As diferenças entre os valores medianos das faixas etárias não são significantes a ($p > 0,05$); porém se mostram significantes a ($p < 0,1$).

6.5 Avaliação Comparativa dos Valores de PSA-st nos CaP e HPB

Uma avaliação comparativa dos valores das duas patologias revela que eles pertencem a populações diferentes, apesar de mostrar uma razoável sobreposição dos valores de PSA-st; fato este comprovado pela análise estatística, que revelou que a diferença nos valores medianos de PSA-st das patologias HPB e CaP (7,70 v 13,40 ng/mL) é altamente significativa ($P < 0,001$) (Anexo III). Os valores médios dessas patologias foram $9,43 \pm 10,30$ e $38,90 \pm 85,11$ ng/mL, respectivamente para as HPB e CaP; revelando um grau de diferença muito maior que aquele mostrado pelos seus valores medianos (Tabelas 06 e 08).

Os números de pacientes portadores de casos de CaP e HPB com valores de PSA-st distribuídos abaixo e acima dos valores médio e mediano de PSA-st estão mostrados na Figura 5. O quadro revela que ~66% dos portadores de HPB tiveram valores de PSA-st abaixo da média, com apenas ~34% dos valores se

situando acima da média. Quanto ao CaP, 77,4% dos valores estavam abaixo do valor médio, e o restante (22,6%) se situava acima da média.

6.6 Influência do TDR sobre o Valor do PSA-st

De acordo com a história familiar, 7 dos 48 indivíduos estudados, tinham antecedentes familiares para o CaP; porém, todos apresentaram próstatas com aspectos “normais” ao TDR e eram assintomáticos.

O presente estudo mostra que o procedimento de TDR não provocou alterações consideráveis nos níveis de PSA-st, em indivíduos sadios sem patologias da próstata. Dos 48 indivíduos incluídos nesta pesquisa, 30 sofreram elevações modestas nos seus valores e 16 tiveram uma pequena diminuição; os restantes (dois) não demonstrando nenhuma alteração nos níveis de PSA-st após o TDR. Dois indivíduos revelaram valores acima de 4,00 ng/mL (4,36 e 14,00) antes do TDR; registrando-se uma leve redução para 4,35 e 13,00 ng/mL, após o TDR (Anexo IV).

O valor médio do PSA-st pré-TDR dos 48 indivíduos estudados foi de 1.09 ± 0.8 ng/mL (amplitude de variação: 0.7 - 4.36). Após o TDR, o valor médio do PSA-st ficou em 1.27 ± 0.83 ng/mL (amplitude de variação: 0.19-4.35). Os respectivos valores medianos pré e pós-TDR foram 0,99 e 1,13 ng/mL; respectivamente (Anexo IV). A diferença entre os valores medianos se mostrou não estatisticamente significativa ($p > 0.05$).

Os valores medianos das faixas etárias dos 48 homens sob estudo se encontram apresentados na Tabela 10; junto com as porcentagens de elevação nos valores de PSA-st, após o TDR. Esses dados mostram que nas faixas etárias de 39 a 49 anos e 50 – 59 anos, ambas com 18 indivíduos, o TDR induziu elevações de ordem 7,32% e 11,21%, respectivamente, sobre os valores médios de PSA-st pré-TDR. Na faixa de 60 – 69 anos ($n=09$), foi constatada a maior alteração no valor médio de PSA-st pós-TDR (elevação de 11,99%, sobre o valor anterior ao TDR). Os três indivíduos que compuseram o grupo de > 70 anos, demonstraram os maiores

valores médios de todas as faixas etárias, com 5,02 e 5,13 ng/mL de PSA-st; pré e pós-TDR, respectivamente.

Tabela 10: Valores de PSA-st antes e depois do TDR em indivíduos sem patologias prostáticas, de acordo com a idade

Faixa Etária em anos	Nº de pacientes	<u>ANTES do TDR</u>	<u>APÓS o TDR</u>	(%Elevação depois do TDR
		PSA-st (ng/mL) Mediana e (Média)	PSA-st (ng/mL) Mediana e (Média)	
39 - 49	18	1,35 (0,99)	1,34 (1,06)	7,32
50 - 59	18	0,31 (1,02)	0,34 (1,14)	11,21
60 - 69	09	2,02 (1,17)	2,12 (1,31)	11,99
> 70	03	3,03 (5,02)	3,09 (5,13)	2,24

Devido aos baixos números de homens que compuseram as faixas etárias, as diferenças entre os valores médios das mesmas não foram avaliadas para significação estatística.

6.7 Valores de Referência do PSA-st na População Masculina Cearense sem Patologias da Próstata

Os valores de PSA-st de uma amostra da população cearense, de 469 indivíduos com idades de 40 a 87 anos e que não tinham patologias prostáticas diagnosticadas, estão apresentadas na Tabela 11. Os valores de PSA-st variaram de 0,01 a 52,00 ng/mL; com o valor mediano de toda a população pesquisada de 1,20 ng/ml, e o valor médio de $2,40 \pm 4,30$ ng/mL. Aproximadamente de 13% desses indivíduos revelaram valores $\geq 4,00$ ng/mL; porém, apenas 13 homens apresentaram PSA-st \geq de 10,00 ng/mL.

A organização dos valores de PSA-st pelas faixas etárias (40 - 50, 51 - 60, 61 - 70, 71 - 80 e > 80 anos) da população pesquisada, demonstrada na Tabela 11,

revelou a tendência de que os valores medianos aumentaram, progressivamente, da menor faixa etária para as faixas de idades maiores (0,90 ⇒ 1,00 ⇒ 1,50 ⇒ 2,30 ⇒ 2,50 ng/mL; respectivamente); mostrando-se uma nítida correlação entre o avanço da idade e os valores do PSA-st, sem relação aparente às patologias prostáticas. Por outro lado, os valores médios dessas mesmas faixas etárias apresentaram crescimento até a faixa de 71 – 80 anos, diminuindo em seguida em indivíduos com idades maiores que 80 anos. Ressalta-se, porém, que a amostra dessa faixa etária estava representada por apenas sete indivíduos; o que poderia comprometer a significância desta observação (Tabela 11).

As diferenças nos valores medianos das faixas etárias se mostravam altamente significativa ($p < 0,001$). Ressalta-se, também que, para fins da avaliação estatística mais realista, os poucos indivíduos da faixa de > 80 anos foram somados ao grupo etário anterior; constituído-se a faixa comum de > 71 anos.

Tabela 11: Valores de referência de PSA-st de uma amostra da população masculina cearense sem patologias prostáticas

FAIXA ETÁRIA DA POPULAÇÃO (anos)	N ^o	MÉDIA ± DP (ng/ml)	MEDIANA ** (ng/ml)	AMPLITUDE DE VARIAÇÃO (ng/ml)
40 a 50	44	1,60 ± 2,70	0,90**	0,10 – 16,00
51 a 60	181	1,50 ± 3,10	1,00**	0,01 – 05,70
61 a 70	170	2,80 ± 4,70	1,50**	0,10 – 52,00
71 a 80	67	4,00 ± 6,10	2,30**	0,07 – 39,00
> 81	7	2,50 ± 2,40	2,50**	0,30 – 07,40
Toda a População (40 a 87 anos)	469	2,40 ± 4,30	1,20**	0,01 – 52,00

(Cálculos baseados nos dados de abril de 1999 a outubro de 2001 do CASH).

** As diferenças entre os valores medianos das faixas etárias são altamente significantes ($p < 0,001$).

Estatística: Teste de χ^2 para comparação de diferenças entre medianas.

7 DISCUSSÃO

7.1 Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

A HPB é uma doença multifatorial, caracterizada pelo crescimento tecidual ocasionando alterações profundas na organização da próstata. Relatos de dados da literatura confirmam que aproximadamente 90% dos homens apresentariam a HPB ao chegarem aos 80 anos (MELO, 2000). No presente estudo, 49 dos 85 casos de HPB (57,6%) incidiram na faixa etária de 61 – 70 anos; com 82 dos 85 casos (96,4%) situando-se entre os anos de 51 – 80; numa distribuição simétrica. Se considerarmos todos os casos em indivíduos de até 80 anos de idade, 84 casos (98,8%) se enquadram; ficando apenas um caso acima desta idade (Fig. 3). Estes dados superam os dados de MELO. Os nossos resultados apresentam boa concordância com os relatos de outros grupos de pesquisa (MANES, 2001; BABINSKI, 2001; CHAGAS, 2001).

7.2 Detecção do PSA-st nas Patologias Prostáticas

Testes sorológicos baseados em marcadores distintos são usados, de modo geral, como substitutos mais convenientes aos exames invasivos; para fins diagnósticos. Tais testes podem ser realizados por técnicos e possibilitam a utilização de equipamentos automatizados; Adicionalmente, os testes sorológicos laboratoriais podem ser aplicados em grandes populações, podendo ser usados como meios epidemiológicos para a triagem inicial das populações, para identificação dos indivíduos de provável risco às patologias específicas.

O presente estudo avaliou a distribuição de valores de PSA-st nos pacientes previamente diagnosticados, pelos exames histopatológicos, para as patologias da próstata, HPB e CaP; além de investigar a influência do procedimento de TDR em pacientes sobre os valores de PSA-st. Adicionalmente, procurou-se estabelecer os valores de referência deste parâmetro sérico na população masculina

cearense sem evidências clínicas das patologias prostáticas; baseado nos valores de PSA-st de uma amostra populacional de 469.

7.3 Valores de PSA-st em Pacientes com HPB

Os valores de PSA-st dos 85 (57,8% dos indivíduos incluídos no estudo) pacientes que foram diagnosticados com HPB apresentaram uma variação de 0,01 a 83,00 ng/mL; revelando o valor médio de $9,4 \pm 10,3$ ng/mL e a mediana de 7,5ng/mL; os quais estão dentro da faixa de valores considerada típica para HPB. Conforme à literatura, valores de PSA-st de até 4,00 ng/mL se associam, geralmente, com normalidade da saúde prostática; ao passo que valores acima de 10,0 ng/mL são considerados indicativo de prováveis casos de adenocarcinoma prostático (CaP) (SOUZA, 2001; SAUER, 1997; SANCHEZ, 1995; RODRIGUES NETTO JR, 2000; MARTINS, 2000). Se levarmos em consideração esses dados como referência, observamos que 18,8% dos pacientes diagnosticados com HPB apresentavam valores de PSA-st considerados não representativos das patologias prostáticas (0 – 3,9 ng/mL). Por outro lado, 25,9% dos casos de HPB apresentaram valores de PSA-st acima de 10,00ng/mL; valor este geralmente considerado como indicador dos adenocarcinomas da próstata. Estes resultados correspondem bem com os dados relatados nos estudos de Ercole e de Ferro *apud* Melo (2000), que encontraram PSA elevado acima de 10 ng/mL, em 24% e 33% dos pacientes, respectivamente, em casos confirmados de HPB. Saxena (1997) encontrou um percentual ainda mais elevado (36,7%) de casos de HPB com valores de PSA acima do nível referido. Se considerarmos os casos com valores abaixo de 4,00 ng/mL junto com os casos com valores acima de 10,00ng/mL, verificamos que 44,7% dos pacientes no presente estudo apresentaram valores de PSA-st que não se enquadravam na faixa de 4,00 – 10,00 ng/ml geralmente atribuída à patologia de HPB. No presente estudo, até indivíduos com valores de PSA-st tão insignificantes quanto 0,01 e 0,2 ng/mL (ambos os valores confirmados em novas dosagens) tiveram diagnóstico de HPB confirmado pelos exames histopatológicos.

Os resultados apresentados na Tabela 06 também revelam que os valores médios e medianos do PSA-st aumentaram, progressivamente, com idade dos pacientes; de 6,30/6,30ng/mL (média/mediana) na faixa etária de < 50 anos para 10,2/7,8 ng/mL na faixa de 71 a 80 anos. Esta observação está de pleno acordo com as conclusões de Melo (2000), Fonseca (2001), Chagas (2001) e Babinski (2001), que há uma relação direta e estatisticamente significativa entre a idade e o valor do PSA-st. Todavia, as diferenças entre os valores medianos de PSA-st das faixas etárias no presente estudo (Tabela 7), não foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

Além dos casos de HPB, foram diagnosticados também dois casos de prostatite crônica inespecífica, com valores de PSA-st de 16 e 20 ng/mL, o que sugere que a elevação do PSA-st pode se relacionar também com processos inflamatórios inespecíficos da glândula prostática, não relacionados às patologias estudadas no presente trabalho. De fato, alguns autores afirmam que o aumento do PSA-st se relaciona, de modo geral, com a prostatite aguda. No entanto, existem considerações na literatura de que o PSA também pode ser encontrado elevado em prostatites crônicas, de causas bacterianas ou não; e alertam sobre a importância desse quadro na interpretação dos resultados (CAMPOS, 1992; WALLACH, 1999). Kiehl (2001), baseado num estudo com 45 pacientes, vai mais além ao afirmar que a prostatite crônica assintomática também pode influenciar nos níveis de PSA, devido ao alto grau de agressividade imposta pelo processo inflamatório sobre o tecido prostático; ocasionando elevação nos níveis de PSA.

7.4 Neoplasias (Adenocarcinomas) da Próstata (CaP)

Atualmente, o câncer da próstata é a doença maligna mais freqüente no homem e a sua incidência vem aumentando consideravelmente; tornando-se a segunda maior causa de mortalidade entre homens em vários países (FONSECA, 2001; BORRELLI, 1992; THORELL, 2000; MARTINS, 2000). A alta taxa de mortalidade é decorrência da elevada incidência de tumores diagnosticados numa fase avançada da doença; uma vez que, freqüentemente, os pacientes permanecem

assintomáticos até que a doença ultrapasse os limites da próstata, fase na qual ela deixa de ser potencialmente curável.

Diante desta realidade, o diagnóstico precoce do câncer prostático é de fundamental importância, para diminuir a taxa de mortalidade. À medida que aumenta a expectativa de vida, a ocorrência dessa doença tende a aumentar; ocasionando uma nova realidade aos especialistas de enfrentarem o desafio maior em seus esforços para minimizar esses dados na população, por meio de novas estratégias de prevenção e métodos de diagnóstico para o controle da doença.

Dos 147 pacientes com CaP que foram submetidos aos exames histopatológicos em biópsias da próstata, 52 (42.2%) apresentaram neoplasias com escores de Gleason entre 6 a 9; o que revela o caráter de tumores indiferenciados com moderado a elevado grau de invasividade (Fig 7). Três casos de neoplasias prostáticas que revelaram quadros histopatológicos considerados sugestivos das neoplasias intra-epitelial de alto-grau, e um de baixo-grau, parecem caracterizar neoplasias de baixo grau de invasividade, na avaliação do patologista; equivalendo o escore 1 pela classificação de Gleason. Alguns autores recomendam que esses pacientes sejam re-biópsiados devido à elevada incidência de carcinoma invasivo observada em novas biópsias; principalmente em situações como: elevação do PSA, alterações do TDR, ou outros achados sugestivos de neoplasia no exame inicial (SOUZA, 2001; MARTINS ,2000; VASCO, 1997).

A maior incidência de CaP, em pacientes cearenses, foi constatada nas faixas etárias de 61-70 e 71-80 anos, com ocorrências de 47% e 37%, respectivamente; perfazendo um total de 84% de casos estudados (Fig. 10). Esta observação se compara bem com os dados relatados pelos autores Martins (2000) e Fonseca (2001), no que se refere ao aumento progressivo do tumor prostático com a idade da população.

Nos pacientes acima de 80 anos, observamos apenas um caso de câncer; o que poderá indicar que esse tumor se manifestou tardiamente. Em nosso meio, os pacientes que apresentam o câncer em estado muito avançado tendem a chegar a óbito, ora pela disseminação da própria doença, ora em decorrência de outras patologias que acometem os idosos; ocasionando que apenas poucos e raros casos desse tipo procuram os serviços de hospitais especializados.

A constatação, também, de apenas um paciente abaixo de 50 anos com o CaP pode estar relacionado com a rara incidência desta patologia em indivíduos relativamente jovens; ou a não apresentação desses indivíduos nas clínicas especializadas, com medo de precisarem submeter-se às cirurgias que, imaginam, podem os tornar impotentes. Alternativamente, a ocorrência de CaP em indivíduos com idades abaixo das faixas etárias que são mais acometidas com o adenocarcinoma (61-70 e 71-80 anos), podem se relacionar: às antecedentes familiares onde, conforme alguns, a incidência é 4 vezes maior Glina (2001); à alimentação rica em gordura animal Srougi (1999); ou a outros fatores desconhecidos.

7.5 Valores de PSA-st em Pacientes com Neoplasias Prostáticas

Os 62 pacientes com adenocarcinoma revelaram níveis médio e mediano de PSA-st muito acima dos valores constatados no grupo de pacientes com a HPB; com o valor mediano de 13,40 ng/mL, contra 7,70 ng/mL observado no grupo de HPB (Tabela 08 e Anexo III). Os valores de PSA-st dos pacientes portadores de CaP apresentaram variação de 0.01 a 500 ng/mL, numa distribuição extrema, o que contribuiu ao elevado nível do desvio padrão em torno da média ($31,34 \pm 61,34$ ng/mL) nesse grupo; comprovando a dificuldade inerente no uso deste parâmetro sorológico como o único parâmetro diagnóstico dessa patologia.

Avaliando a distribuição dos valores de PSA-st (Fig.11), observamos que 20 dos 62 (32,2%) dos pacientes tiveram valores de PSA-st abaixo de 10,00 ng/mL; um percentual que pode ser considerado bastante elevado quando comparado com valores em torno de 15% relatados na literatura (ZADUHLIVER, 1994). Num estudo mais recente, Glina (2001) relatou que 21,3% dos pacientes apresentavam valores de PSA entre 4 e 10ng/mL; o que também se situa abaixo dos 32,2% registrado no presente estudo. O resultado que mais se aproximou do nosso, quanto aos valores de PSA-st abaixo de 10,00ng/mL em pacientes com CaP, foi o de 26% observado por Rhoden (2001). Todos os quatro valores de PSA-st entre 129,00 a 500,00 ng/mL, que pareciam muito elevados, e os dois valores abaixo de 4 ng/mL

(geralmente considerados representativos da saúde prostática), foram confirmados através de novas dosagens nos soros dos pacientes.

Os grupos etários dos pacientes portadores de adenocarcinomas revelam valores de PSA-st crescentes com a idade; tendência essa muito nitidamente refletida nos valores medianos, do que nas medias das faixas etárias (Tabela 09). O valor mediano do grupo de 71-80 anos (17,00 ng/mL) foi ~ 47,8% maior que a mediana da faixa dos indivíduos com idades entre 51-60 anos (11,5 ng/mL); confirmando, mais esta vez, que a idade tem de ser considerada, sempre, na interpretação dos valores de PSA-st, nas patologias da próstata.

Um pouco diferente dos casos de HPB, os valores medianos das faixas etárias dos pacientes de CaP revelaram um moderado grau de significância estatística ($p < 0,1$); embora as diferenças entre os valores não tenham se mostradas significativas a nível de 5 % ($p > 0,05$).

7.6 Avaliação Comparativa dos Valores de PSA-st nas Patologias HPB e CaP

A avaliação comparativa das duas patologias da próstata HPB e CaP, quanto aos valores de PSA-st, deixa evidente que as distribuições dos valores nessas condições são, de fato, diferentes, sugerindo que elas pertencem às populações distintas; embora ambas apresentem valores tão baixos quanto os 0,01 e 0,20 ng/mL, em seus quadros (Anexo III). Esta conclusão é apoiada na análise estatística, que revelou que a diferença entre os valores medianos das duas patologias (7,70 v 13,40 ng/mL) é altamente significativa ($p < 0,001$). Adicionalmente, apenas quatro dos 85 pacientes (4,7%) com HPB tiveram valores de PSA-st $> 25,00$ ng/mL; ao passo que 27,4% dos pacientes portadores de CaP revelaram valores de PSA-st acima deste nível. Por outro lado, as distribuições dos valores considerados “abaixo da faixa” também eram diferentes nas duas patologias: 18,8% dos casos de HPB estavam abaixo do nível mínimo de 4,00 ng/mL; em comparação com 32,2% de casos de CaP com valores $< 10,00$ ng/mL (Figs. 04 e 11). Essas observações reforçam a conclusão de que, apesar da considerável

sobreposição, os valores de PSA-st das duas patologias representam distribuições nitidamente diferentes.

7.7 Influência do TDR sobre o valor de PSA-st

O Toque digital retal é um exame clínico realizado pelo urologista com a finalidade de avaliar, preliminarmente, o volume e a consistência da próstata (presença de nódulos palpáveis e áreas endurecidas). Esse procedimento é aplicado rotineiramente, na tríade de exames de diagnóstico das duas patologias da próstata. Dessa forma, a primeira consulta com o profissional de indivíduos de idades acima dos 40 anos inicia-se com o TDR, seguido pelo exame de sangue pelo nível de PSA-st; caso o procedimento de TDR revele algum dado suspeito.

Por ser um procedimento invasivo que ocasiona um certo grau de desconforto e estresse ao indivíduo, o exame de TDR é considerado por alguns autores como passível de contribuir a alterações no nível de PSA sérico. Na literatura constam algumas alusões que alguns procedimentos clínicos, tais como o TDR em pacientes, podem alterar para cima os valores de PSA-st. Todavia, os relatos na literatura são contraditórios quanto à interferência do exame de TDR sobre os valores de PSA-st e do intervalo adequado entre esse procedimento e a sua dosagem. Como a meia-vida do PSA é longa, de 2 a 3 dias, alguns pesquisadores recomendam um intervalo de 3 a 5 dias entre a realização do TDR e a dosagem do PSA-st, objetivando evitar resultados elevados acima dos valores normais de PSA-st (WALLACH, 1999). Entretanto, outros autores consideram que a variação do PSA-st após realização do TDR não apresenta relevância clínica (AVILÁN ROVIRA, 1997). Vale ressaltar que não há consenso no meio clínico-científico, até o momento, sobre o intervalo ideal a ser observado entre o TDR e a dosagem de PSA, nem quanto à possível influência desse procedimento sobre os níveis séricos de PSA.

Zaduchliver (1994) relatam que os níveis de PSA aumentam em circunstâncias, tais como: a retenção urinária, o Toque Digital Retal (TDR), a

cistoscopia, a ressecção trans-retal da próstata (RTUP), a prostatites e após biópsias.

Avilán Rovira (1997) discordam de ZADUHLIVER E VASCO, ao afirmar que o TDR não altera os níveis séricos do PSA.

Sanchez (1995) reconhecem que, tradicionalmente, o diagnóstico do CaP tem se baseado no procedimento do TDR, e que este constitui um exame importante como um primeiro passo no estudo do paciente; seguido de outros exames, como a dosagem do PSA, a ultra-som trans-retal e a biópsia. Se o TDR e o PSA são anormais, deve-se realizar ultra-som e biópsia.

As informações aqui revisadas revelam que, apesar do reconhecido valor do PSA como um marcador valioso para o "screening" da população masculina, dúvidas persistem quanto à real significância da aplicação deste parâmetro no diagnóstico provisório das patologias da próstata; justificando novos estudos científicos sobre ele. A literatura não esclarece, também, se o exame de TDR, um procedimento moderadamente estressante ao paciente e que, via de regra, precede à dosagem sérica do PSA, influência significativamente no nível desse parâmetro sérico; ofuscando, talvez, o real valor do mesmo em indivíduos com ou sem patologias da próstata.

A presente investigação objetivou avaliar se, dentro de um intervalo de tempo de 30 minutos após o exame de TDR, os valores de PSA-st podem sofrer alterações significativas, sobre níveis pré-TDR do PSA-st. Esse intervalo foi definido pela equipe de urologistas do CASH, por considerar o procedimento apenas minimamente invasivo, cujos efeitos podem não durar por muito tempo no organismo.

O presente estudo realizado com 48 pacientes, selecionados para dosagem de PSA-st 30 minutos após a realização do exame TRD, revelou que havia, de fato, uma tendência para uma modesta elevação do valor de PSA-st (Anexo IV); porém, a diferença evidenciada entre os valores medianos antes e após ao TDR se mostrou totalmente insignificante ($p < 0,05$). Os valores de PSA-st das faixas etárias desse grupo de 48 indivíduos, apresentados na Tabela 10, também confirmam essa tendência de uma pequena elevação do nível desta proteína sérica,

em todas as faixas etárias; com a % de elevação, após o TDR, de ordem 2,24 (60 – 69) a 11,99 (≥ 70 anos).

Apesar da tendência predominante de elevação no nível de PSA-st, o quadro geral mostra que o TDR também induziu uma modesta redução dos níveis de PSA-st, alteração essa constatada em 16 dos 48 indivíduos. Esse dado revela, preliminarmente, que o exame de TDR pode, de fato, induzir pequenas alterações, tanto para cima quanto para baixo; sem que se saiba qual ou quais os fatores que possam contribuir a essas alterações, em conjunto com o TDR. Todavia, as alterações evidenciadas não são significantes, nem parecem comprometer o uso desse parâmetro na rotina de diagnóstico das patologias da próstata.

7.8 Valores de Referência de PSA-st da População Masculina Cearense (40-90 anos)

Os 469 indivíduos que compuseram a amostra da população masculina cearense normal para a elaboração da tabela de valores de referência da PSA-st, demonstraram normalidade pelo exame de TDR. Essa população revelou os valores médio e mediano, respectivamente, de $2,40 \pm 4,30$ e $1,20$ ng/mL (Tabela 11). A distribuição dessa população nas faixas etárias se mostra bastante uniforme; com os maiores números de indivíduos enquadrados nas faixas etárias de 51-60 ($n=181$), 61-70 ($n=170$), ladeadas pelas faixas 40-50 ($n=44$) e 71-80 ($n=67$). Como era esperado, apenas sete compuseram o grupo etário de > 81 anos.

Os valores de PSA-st da população demonstraram uma variação muito grande, de 0,01 a 52,00 ng/mL, o que é surpreendente, considerando que toda a população apresentou normalidade pelo exame de TDR; fato esse contribuindo para o valor de desvio padrão muito acima do valor médio. Os valores medianos de PSA-st das faixas etárias (Tabela 11) se elevaram progressivamente com a idade (40-50 anos - 0,9 ng/mL; 51-60a – 1,00 ng/mL; 61-70a – 1,50 ng/mL; 71-80a – 2,30 ng/mL e >81 anos – 2,50 ng/mL); revelando uma relação direta do PSA-st com o avanço da idade da população masculina. Esses valores se comparam muito favoravelmente com os valores medianos descritos para as faixas etárias da população normal por

Osterling (1991). Os valores médios das faixas etárias, porém, não demonstraram essa tendência até o fim; registrando um decréscimo de $4,00 \pm 6,10$ nos indivíduos de 71-80 anos para $2,50 \pm 2,4$ no grupo de > 81 anos. Todavia, tanto o aumento do valor mediano de PSA-st quanto a redução na média registrados na última faixa etária (>81 anos) precisam ser interpretados com cautela; haja vista que esse grupo era composto por apenas sete indivíduos, o que diminui a importância dos resultados observados.

A análise detalhada dos valores de PSA-st de cada uma das faixas etárias revela informações importantes: i) Todas as faixas etárias apresentaram alguns valores acima de 4,00 ng/mL; considerado o limiar da normalidade (6,82%; 3,9%; 17,65%; 26,9% e um dos sete - de menor a maior faixa etária, respectivamente); e ii) A distribuição dos valores foi muito larga nas faixas de 61-70 (0,1 a 52,0 ng/mL) e 71-80 anos (0,07 a 39,0 ng/mL); variações essas que refletiram nos elevados valores de desvio padrão em torno das suas respectivas médias.

As diferenças entre os valores medianos das faixas etárias se mostraram altamente significantes ($p < 0,001$).

7.9 O Uso dos Parâmetros Média e Mediana, na Avaliação dos Dados

Os valores de PSA-st apresentados nas diferentes pesquisas deste trabalho, demonstraram claramente que o parâmetro de mediana retratou de forma mais fidedigna a distribuição dos valores, em cada caso. A média foi muito influenciada por poucos valores individuais muito diferentes da grande maioria, o que reflete nos elevados valores de desvio padrão; os quais ultrapassaram em muito os valores médios em quase na totalidade dos casos; prejudicando o uso desse parâmetro em análises estatísticas de dados. Diferente desse quadro, a mediana foi capaz de diluir a influência dos poucos valores diferentes sobre a grande maioria; emitindo-se um retrato mais fiel da real distribuição de valores em cada grupo. Os méritos relativos ao uso das média e mediana, foi nitidamente ilustrada no tratamento dos valores de PSA-st de pacientes portadores de CaP, os quais

mostravam variação extrema, de 0,01 a 500,00 ng/mL; gerando uma média e desvio padrão, respectivamente, de 38,90 e 85,11 ng/mL, (Tabela 08 e Anexo III).

A exclusão, apenas, do menor e do maior valores, resultaria na média e desvio padrão de 31,86 e 61,62 ng/mL – valores estes muito diferentes dos constados para todo o grupo. Hipoteticamente, a expurgação de somente quatro valores atípicos do grupo (0,01, 280, 390 e 500 ng/mL), reduziria a média e o desvio padrão para $21,41 \pm 22,40$ ng/mL; talvez refletindo melhor a dispersão dos valores individuais do grupo. Significativamente, os valores medianos gerados nessas mesmas situações, seriam quase iguais; o que revela da real importância de uso deste parâmetro nas avaliações dos dados.

O emprego da mediana, em vez da média, ajudou também nas análises de dados sobre o efeito do TDR nos níveis sanguíneos do PSA (Anexo IV), e nos dados referentes aos valores de referência de PSA-st da população normal cearense – todos esses com alguns valores isolados muito acima das média e mediana da população sob estudo (39,00 e 52,00 ng/mL -Tabela 11); justificando a sua preferência nas análises dos dados.

8 PSA-st COMO MARCADOR DAS PATOLOGIAS DA PRÓSTATA: CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diferente de quase todos estudos relatados na literatura que avaliaram valores de PSA em indivíduos saudáveis e nos portadores de patologias da próstata, para correlacionar este parâmetro como indicador das patologias; o presente estudo estabeleceu como o principal objetivo, o de pesquisar as reais distribuições dos valores de PSA-st em pacientes com diagnósticos previamente confirmados por meios dos exames histopatológicos em biópsias. Desta forma, a população estudada se restringiu aos indivíduos conhecidamente portadores da hiperplasia prostática benigna e de adenocarcinomas da próstata, e o enfoque se direcionou para a real associação quantitativa do PSA-st com as duas patologias; para avaliar se este marcador servia como um confiável prognosticador delas.

A análise global dos dados colhidos destas investigações revelam que o PSA-st possui, de um modo geral, uma relação quantitativa com HPB e CaP. Essa conclusão se fundamenta nas seguintes observações: i) o PSA-st foi detectado em valor tão irrisório quanto 0,01 ng/mL, tanto na HPB quanto no CaP; ii) os portadores das duas patologias revelaram valores que sobrepõem em números significativos; iii) os níveis desta proteína podem alcançar valores extremamente diferentes em adenocarcinomas com classificações histopatológicas bastante similares (um exemplo: o valor de PSA-st de 500 ng/mL com classificação histopatológica de Gleason de 7 para uma neoplasia, contra um valor de 0,01 ng/mL para um outro caso de câncer prostático com classificação histológica de 8); e iv) indivíduos saudáveis, sem evidências clínicas das patologias da próstata, também revelaram valores de PSA-st de até 52,00 ng/mL.

Irani et al. (1997) afirmam que a elevação do PSA é muito intensa quanto maior o grau de lesão epitelial; e Kiehl et al. (2001) são da opinião de que há associação entre o alto grau de agressividade das neoplasias prostáticas com o aumento dos níveis séricos de PSA. Os nossos dados, embora revelem uma relação geral entre a evolução histopatológica das adenocarcinomas e os níveis de PSA-st, não revelam uma convincente associação entre estes dois, em número significativo de casos. As observações do presente estudo parecem indicar que a

geração do PSA pela próstata não se relaciona estritamente com os processos patológicos da glândula, nem a quantidade da proteína produzida reflete a qualidade e o grau da transformação do tecido deste órgão.

Alguns autores reconhecem que o PSA-st, por ser produzido tanto pelas células hiperplásicas e malignas quanto pelas células normais, o que faz com que esse marcador utilizado para detecção do CaP seja considerado clinicamente impreciso; haja vista que até indivíduos com prostatites aguda e crônica, não relacionadas com os CaP e HPB, podem apresentar elevação do seu nível (FONSECA, 2001; CAMPOS, 1992; KIEHL, 2001; RODRIGUES NETTO JR., 2000; ANTONOPOULOS, 2001). Tais observações reforçaram a opinião de alguns autores, que não se pode atribuir ao PSA-st uma importância exagerada no diagnóstico provisório das patologias prostáticas (ARISTA-NASR 1998; CASAL, 1999; GHAFOR, 1998; GLINA, 2001). Os nossos dados parecem fundamentar essa avaliação sobre o PSA. É possível que múltiplos estudos numa mesma população de portadores de adenocarcinomas, com avaliações simultâneas do PSA-st e de outras formas desta proteína, tais como PSA livre/PSA total, a densidade do PSA (PSAD) e a velocidade do PSA; possam esclarecer o valor relativo de cada, no prognóstico e no diagnóstico dos cânceres da próstata.

Todavia, o presente estudo comprova, pelo menos de forma preliminar, que o exame de TDR não influencia significativamente nos valores séricos totais de PSA, ao ponto de discredenciar o uso deste marcador como um dos parâmetros na rotina do diagnóstico das principais patologias prostáticas.

9 CONCLUSÕES

Os dados provenientes dos presentes estudos, que objetivaram avaliar o real significado do PSA-st nos portadores de HPB ou CaP, permitem tirar as seguintes conclusões:

1. Pacientes comprovadamente portadores de HPB e CaP revelaram valores de PSA-st muito dispersos; embora os perfis das média e mediana dessas patologias mostrem muito significativamente diferentes.
2. Em ambas as patologias, os valores de PSA-st aumentaram progressivamente com o avanço da idade dos pacientes .
3. O exame de TDR induziu uma modesta, porém não-significativa, elevação nos valores de PSA-st de uma grande maioria de indivíduos sem patologias prostáticas.
4. A população masculina cearense sadia apresentou valores de PSA-st significativamente diferentes, em faixas de idades crescentes.
5. conclui-se que o PSA-st revela associação quantitativa significativa com cada uma das patologias; porém é pouco confiável como marcador diagnóstico.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALE, R.; GONZALEZ, O.; DEPARCI, A.; VERDINELLI, J.; CASAL, J. M.; KRENZ, R.; GRIPPO, L.; BASUSCHIO, S. Neoplasia intraepitelial prostática. Interpretación diagnóstica. **Rev. Arg. Urol.**, v. 64, p. 66-69, 1999.

ANTONOPOULOS, I. M.; POMPEO, A. C. L.; HAYEK, O. R. E. L.; SARKIS, A. S.; ALFER, W.; ARAP, S. Results of prostate cancer screening in non-symptomatic men. **Braz. J. Urol.**, v. 27, p. 227-234, 2001.

ANTONOPOULOS, I. M.; POMPEO, A. C. L.; SALDANHA, L. B.; ARAP, M.; DANILOVIC, D.; ARAP, S. Gleason score. Comparative study between transrectal prostate biopsy and radical prostatectomy specimen. **Braz. J. Urol.**, v. 26, n. 6, p. 609-613, 2000.

ARISTA-NASR, J.; GRANADOS, V. F.; CABALERO-MENDOZA, E.; SCHNEIDER, O.; LÓPEZ-CARRASCO, G.; KANAN-FALCÓN, M. Nivel de antígeno prostático específico em 100 sujeitos com biópsia prostática. **Rev. Invest. Clin.**, v. 50, p. 487-490, 1998.

ARMENIAN, H. K. Relationship between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. **Lancet**, v. 2, p. 115, 1974.

AVILÁN ROVIRA, J. Antígeno prostático específico. **Gac. Med. Caracas**, v. 105, n. 1, p. 55-56, 1997.

BABINSKI, M. A.; CHAGAS, M. A.; LUZ, H. P.; PEREIRA, M. J. S.; COSTA, W. S.; SAMPAIO, F. J. B. Quantitative morphological changes in the prostate epithelium of patients with benign prostatic hyperplasia. **Braz. J. Urol**, v. 27, p. 348-352, 2001.

BARICHELLO, M.; GION, M.; BONAZZA, A.; DELLI PONTI, U. S.; BOLGAN, A.; CONTEMORI, G. P.; BARIOLI, P.; CAPITANIO, G.; PECORI, B.; OMACINI, S. Prostate-specific antigen as a unique routine test in monitoring therapy for inoperable prostate cancer: comparison with radionuclide bone scan and prostatic acid phosphatase. **Eur. Urol.**, v. 27, n. 4, p. 295-300, 1995.

BECCIOLINI, A.; PORCIANI, S.; LANINI, A. Marker determination for response monitoring: radiotherapy and disappearance curves. **Int. J. Biol. Markers**, v. 9, n. 1, p. 38-42, 1994.

BORRELLI, M.; BORRELLI JR., M. Diagnóstico precoce do câncer da próstata. **Arq. Med. ABC**, v. 15, n. 2, p. 7-8, 1992.

BRETTON, P. R.; EVANS, W. P.; BORDEN, J. D.; CASTELLANOS, R. D. The use of prostate specific antigen density to improve the sensitivity of prostate specific antigen in detecting prostate carcinoma. **Cancer**, v. 74, n. 11, p. 2991-2995, 1994.

CAMPOS, J. M. PSA – antígeno específico prostático – sua utilização no diagnóstico e monitoramento prostático pós-cirurgia. **Bras. Med.**, v. 29, n. 3-4, p. 33-35, 1992.

CARDUCCI, M. A.; De WEESE, T. L.; NELSON, J. B. Prostate-specific antigen and other markers of therapeutic value. **Urol. Clin. North Am.**, v. 26, n. 2, p. 291-302, 1999.

CASAL, J. M.; GONZÁLEZ, O.; DEPARCI, A.; ALE, R.; KRENZ, R.; GARCIA, R.; GRIPPO, L. Cociente PSA livre/PSA total – su significación y utilidad diagnóstica en el cáncer de próstata. **Rev. Arg. Urol.**, v. 64, n. 2, p. 77-82, 1999.

CATALONA, W. J.; SMITH, D. S.; RATHIFF, T. L.; DODDS, K. M.; COPLEN, D. E.; YUAN, J. J. J.; PETROS, J. A. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 324, p. 1156-1161, 1991.

CHAGAS, M. A.; BABINSKI, M. A.; COSTA, W. S.; DAMIÃO, R.; SAMPAIO, F. J. B. Stereological analysis of histologic components in transition zone of normal and hyperplastic human prostates. **Braz. J. Urol.**, v. 27, p. 26-31, 2001.

CHAN, J. M.; STAMPFER, M. J.; GIOVANUCCI, E. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. **Science**, v. 279, p. 563-566, 1998.

DVORACEK, J. Adenocarcinoma of the prostate. **Cas. Lek. Cesk.**, v. 137, n. 17, p. 515-521, 1998.

FONSECA, F. P.; VENEZIANO, D. B.; BETTI, R. C.; OKAWA, C. O. Serum levels of prostate-specific antigen in patients screened for prostate cancer. **Braz. J. Urol.**, v. 27, p. 32-36, 2001.

FRANCO, C. Câncer de próstata: exame preventivo do homem. **Rev. Med. Aeronaut. Bras.**, v. 46, n. 1, p. 11-13, 1996.

FREIRE, G. C.; MACHADO, M. T. **Epidemiologia, história natural e avaliação clínica da HPB in urologia: princípios e prática.** Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999. cap. 25, p. 281-290, 1999.

GHAFOOR, F.; KHAN, S.; SULEMANN, B.; KHAN, A. U. Evaluation of prostate specific antigen as a tumor marker in cancer prostate. **J. Pak. Med. Assoc.**, v. 48, n. 12, p. 360-363, 1998.

GLINA, S.; TOSCANO JR., I. L.; MELLO, L. F.; MARTINS, F. G.; VIEIRA, V. L. A.; DAMAS, C. G. S. Results of screening for prostate cancer in a community hospital. **Braz. J. Urol.**, v. 27, p. 235-243, 2001.

GRONBERG, H.; ISSACS, S. D.; SMITH, J. R.; CARPTEN, J. D.; BOVA, G. S.; FREIJE, D.; XU, J.; MEYERS, D. A.; COLLINS, F. S.; TRENT, J. M.; WALSH, P. C.; ISSACS, W. B. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. **JAMA**, v. 278, n. 15, p. 1251-1255, 1997.

HÁ, R.; JINDAL, R. M.; MILGROM, M. M.; LEAPMAN, S. B.; FILO, R. S.; PESCOVITZ, M. D. Prostate-specific antigen values and their clinical significance in renal transplant patients. **South. Med. J.**, v. 91, n. 9, p. 847-850, 1998.

HAGGMAN, M. J.; MAKOSKA, J. A.; WOJNO, K. J.; OESTERLING, J. E. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. **J. Urol.**, v. 158, n. 1, p. 12-22, 1997.

HAMDY, F. C. Prognostic and predictive factors in prostate cancer. **Cancer Treat. Rev.**, v. 27, n. 3, p. 143-151, 2001.

HOFFMAN, R. M.; GILLILAND, F. D.; ADAMS-CAMERON, M.; HUNT, W. C.; KEY, C. R. Prostate-specific antigen testing accuracy in common practice. **BMC Fam. Pract.**, v. 3, n. 1, p. 19, 2002.

IKEDA, M. Antígeno prostático específico (PSA), uma protease específica para a doença prostática. In: HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.** 2. ed. São Paulo: Manole, 1999. cap. 13, p. 291-302.

IRANI, J.; LEVILLAIN, P.; GOUJON, J. M.; BOM, D.; DORÉ, B.; AUBERT, J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. **J. Urol.**, v. 157, p. 1301-1303, 1997.

KIEHL, R.; CORRÊA, E. T.; VENÇO, F. E.; ORTIZ, V. Analysis of DNA ploidy heterogeneity in prostate cancer. **Braz. J. Urol.**, v. 26, n. 1, p. 29-31, 2000.

KIEHL, R.; LEMOS, L. A. D.; STAVALE, J. N.; ORTIZ, V. Correlation between chronic prostatitis and prostate specific antigen values. **Braz. J. Urol.**, v. 27, p. 42-45, 2001.

MACIEL, L. M. Z.; MARTINS, A. C. P.; FALCONI, R. A.; COLOGNA, A. J.; SUAID, H. J. A Comparative study of assays for prostate-specific antigen (PSA) determination. **Braz. J. Urol.**, v. 27, p. 542-548, 2001.

MANES, C. H. S.; CAVALCANTI, A. G.; CANALINI, A. F.; JAVARONI, V.; RACHID FILHO, D.; SOUTO, J. B. Sonographic-urodynamic evaluation of patients with benign prostatic hyperplasia treated with alpha-blocker. **Braz. J. Urol.**, v. 27, p. 55-59, 2001.

MARTINS, A. C. P.; REIS, R. B.; SUAID, H. J.; MACIEL, L. M. Z.; COLOGNA, A. J.; FALCONI, R. A. R. Screening for carcinoma of prostate in volunteers. **Braz. J. Urol.**, v. 26, p. 516-522, 2000.

MEARES Jr., E. M. Prostatitis and related disorders. In: WALSH, P.C. et al. (Ed.) **Campbell's urology**. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1986.

MEEK, A. G.; PARK, T. L.; OBERMAN, E.; WIELOPOLSKI, L. A prospective study of prostate specific antigen levels in patients receiving radiotherapy for localized carcinoma of the prostate. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 19, n. 3, p. 733-741, 1990.

MELO, E. A.; RIOS, L. A. S.; MATTOS, J. R. D. The influence of age and prostatic volume on serum prostate specific antigen levels in patients with benign prostatic hyperplasia. **Braz. J. Urol.**, v. 26, p. 596-601, 2000.

NARAYAN, P. Neoplasias da próstata. In: TANAGHO, E. A.; McANINCH, J. W. (Ed.). **Urologia geral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. cap. 22, p. 293-314.

NOGUCHI, M.; YAHARA, J.; KOGA, H.; NAKASHIMA, O.; NODA, S. Necessity of repeat biopsies in men for suspected prostate cancer. **Int. J. Urol.**, v. 6, n. 1, p. 7-12, 1999.

OSTERLING, J. E. The origin and development of BPH: an age-dependent process. **H. Androl.**, v. 12, p. 335-348, 1991.

OSTERLING, J. E.; JACOBSEN, S. J.; CHUTE, C. G.; GUESS, H. A.; GIRMAN, C. J.; PANSER, L. A.; LIEBER, M. M. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. **JAMA**, v. 270, p. 860-864, 1993.

PARTIN, A.; CATALONA, W. J.; BRAWER, M. Human glandular kallikrein (hk2) correlates with detection and pathologic features of prostate cancer. **J. Urol.**, v. 159, p. 71, 1998.

PERROTI, M. Understanding PSA and prostate cancer risk assessment. **N. Engl. J. Méd.**, v. 48, n. 12, p. 360-363, 2001.

PORTER, A. T.; BEM-JOSEF, E. Humoral mechanisms in prostate cancer: a role for FSH. **Urol. Oncol.**, v. 6, p. 4, p. 131-138, 2001.

REITER, R. E.; GU, Z.; WATABE, T.; THOMAS, G.; SZIGETI, K.; DAVIS, E.; WAHL, M.; NISITANI, S.; YAMASHIRO, J.; Le BEAU, M. M.; LODA, M.; WITTE, O. N. Prostate stem cell antigen: a cell surface marker over expressed in prostate cancer. **Proc. Natl. Acad. Sci USA**, v. 95, n. 4, p. 1735-1740, 1998.

RHODEN, E. L.; RIEDNER, C. E.; MAFFESSION, R.; GOBBI, D.; TELÖKEN, C.; SOUTO, C. A. V. Free to total prostatic specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. **Braz. J. Urol.**, v. 27, p. 454-460, 2001.

RODRIGUES NETTO JR, N.; IKONOMIDIS, J. A.; CORTADO, P. L.; NETTO, M. R.; ZILLO, C. N. Free to total PSA ratio in the diagnosis of prostate cancer. **Braz. J. Urol.**, v. 26, p. 171-175, 2000.

RODRIGUEZ C, M.; CAMACHO, R.; RAMOS, U.; LIRA, O.; GIANONNI, M.; PASTRAN, Z.; BRICENO, I.; OLIVEROS, A. Utilidad clínica de la determinación del antígeno prostático específico en la evaluación de pacientes con cancer de mama. **Rev. Venez. Oncol.**, v. 11, n. 1, p. 1-38, 1999.

ROSENBLATT, K. A.; WICKLUND, K. G.; STANFORD, J. L. Sexual factors and the risk of prostate cancer. **Am. J. Epidemiol.**, v. 153, n. 12, p. 1152-1158, 2001.

SACHS, L. **Estadística aplicada**. Barcelona: Labor, 1978.

SAGALOWSKY, A. I.; WILSON, J. D. Hiperplasia e carcinoma de próstata. In: FAUCI, A. S. (Ed.). **Harrison, Medicina interna**. 14. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1998. v. 1, p. 636-642.

SANCHEZ, O. V.; GUSTAVO, S. B.; SUSAETA, R. S. Antígeno prostático y cancer: una vision actualizada. **Bol. Hosp. San Juan de Dios**, v. 42, n. 6, p. 281-286, 1995.

SAUER, F. Biópsia prostática transretal com orientação ecográfica: experiência de 169 casos. **Rev. Cient. AMECS**, v. 6, n. 2, p. 149-153, 1997.

SAXENA, S.; MOHANTY, N. K.; JAIN, A. K. Screening of prostate cancer in males with prostatism. **Indian J. Pathol. Microbiol.**, v. 40, n. 4, p. 441-450, 1997.

SOUZA, G. F.; CALADO, A. A.; BARROSO, J. R. U.; CHERUBINI, L. B. P.; VERONA, C. B. M.; ZERATI FILHO, M. Findings of repeated transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. **Braz. J. Urol.**, v. 27, p. 37-41, 2001.

SROUGI, M. Adenocarcinoma da próstata. In: BARATA, H. S.; CARVALHAL, G. F. (Ed.). **Urologia: princípios e prática**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999. cap. 34, p. 356-371.

STAMEY, T. A.; YANG, N.; HAY, A. R.; MCNEAL, J. A.; FREIHA, F. S.; REDWINE, E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. **N. Engl. J. Med.**, v. 317, p. 909, 1987.

THOREL, E.; HARTMANN, A. A.; SOUTO, C. A. V.; ALEXANDRE, C. O. P. Immunohistochemical staining for p53 protein in patients with localized prostate cancer. **Braz. J. Urol.**, v. 26, n. 3, p. 270-275, 2000.

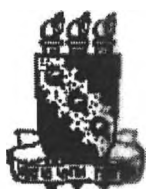
VASCO, E.; MILFONT, J. C.; MEDEIROS NETO, L.; FORSTER, R. F. Antígeno prostático específico. **JBM**, v. 72, n. 5, p. 19-30, 1997.

WALLACH, J. **Interpretação de exames de laboratório**. 6. ed. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1999. p. 775.

ZADUCHILVER, M.; TEFILLI, M. V.; CARVALHAL, G. F.; GOUGEON, A.; LYRA, P.; BARATA, H. S. Valor de determinação dos níveis de PSA nas neoplasias prostáticas. **Acta Med.**, Porto Alegre, v. 15, p. 103-107, 1994.

ANEXOS

ANEXO I



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 111/02

Fortaleza, 09 de maio de 2002

Protocolo nº 34/02

Pesquisador responsável: Maria de Fátima Figueiredo

Deptº./Serviço: Departamento de Medicina de Patologia e Medicina Legal/UFC

Título do Projeto: “Estudo sobre a correlação dos valores do antígeno prostático específico (Psa) com exames histopatológicos, no diagnóstico de câncer (CaP) hiperplasia benigna (HPB) da Próstata”

Levamos ao conhecimento de V.Sª que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 30 de abril de 2002.

Atenciosamente,

Dr.ª Eliabete Pinheiro de Moraes
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
COMEPE/UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

ANEXO II

Nº. DE BIÓPSIAS REALIZADAS e O QUADRO HISTOPATOLÓGICO

(Distribuição por Faixa Etária)

IDADE (anos)	Nº. DE BIÓPSIAS	HPB	CaP Gleason			
		Nº	< 5	5-6	>6	Nº
Até 50	3	2	0	0	1	1
51 – 60	20	13	0	1	7	8
61 – 70	75	49	3	9	14	26
71 – 80	42	20	1	9	12	22
Acima de 80	2	1	0	0	1	1
TOTAL	143	85	4	19	35	58

ANEXO III

Avaliação comparativa do PSA-st em pacientes com HPB e CaP

HPB				CaP			
PACIENTE Nº.	PSA-st (ng/ml)	PACIENTE Nº.	PSA-st (ng/ml)	PACIENTE Nº.	PSA-st (ng/ml)	PACIENTE Nº.	PSA-st (ng/ml)
1	0,01	44	7,8	1	0,01	44	20,0
2	0,2	45	8,0	2	0,8	45	21,0
3	1,0	46	8,0	3	5,2	46	27,0
4	1,0	47	8,3	4	5,2	47	28,0
5	1,0	48	8,6	5	5,4	48	35,8
6	1,2	49	8,7	6	5,4	49	40,0
7	2,0	50	9,0	7	5,8	50	40,0
8	2,0	51	9,0	8	5,8	51	40,0
9	2,0	52	9,0	9	6,0	52	41,0
10	2,9	53	9,0	10	6,0	53	42,0
11	3,0	54	9,2	11	6,7	54	56,0
12	3,0	55	9,4	12	6,8	55	58,0
13	3,0	56	9,4	13	7,7	56	60,0
14	3,1	57	9,5	14	8,1	57	67,0
15	3,5	58	9,5	15	8,2	58	79,0
16	3,5	59	9,6	16	8,7	59	129,0
17	4,1	60	9,6	17	8,9	60	280,0
18	4,5	61	9,7	18	9,4	61	390,0
19	4,5	62	9,8	19	9,6	62	500,0
20	4,5	63	9,8	20	9,8		
21	5,0	64	10,3	21	10,0		
22	5,0	65	10,4	22	10,0		
23	5,5	66	10,5	23	10,1		
24	5,5	67	11,0	24	11,2		
25	5,6	68	11,0	25	12,0		
26	5,6	69	11,0	26	12,0		
27	5,8	70	11,5	27	12,0		
28	5,8	71	11,6	28	12,5		
29	6,0	72	12,0	29	12,9		
30	6,0	73	12,5	30	13,0		
31	6,0	74	13,0	31	13,0		
32	6,2	75	14,0	32	13,8		
33	6,5	76	15,0	33	14,5		
34	6,7	77	15,0	34	15,0		
35	6,8	78	16,0	35	15,0		
36	6,9	79	18,6	36	16,0		
37	7,0	80	20,0	37	16,5		
38	7,0	81	21,0	38	17,0		
39	7,0	82	25,0	39	17,0		
40	7,0	83	32,0	40	17,4		
41	7,1	84	41,0	41	17,7		
42	7,3	85	83,0	42	19,9		
43	7,7			43	20,0		

HPB
Mediana = 7,70

CaP
Mediana = 13,40

A diferença entre as Medianas é altamente significativa $p < 0,001$

Estatística: Teste de χ^2 para comparação de medianas

ANEXO IV

Valores de PSA-st (ng/mL) antes e depois do TDR

ORDEM	INICIAIS	PSA	PSA	ORDEM	INICIAIS	PSA	PSA
		Antes do TDR	Depois do TDR			Antes do TDR	Depois do TDR
1	RRP	0,55	0,58	25	BFM	0,99	0,99
2	HMO	0,46	0,48	26	RCS	0,49	0,45
3	FPS	1,27	2,16	27	MBS	0,34	0,35
4	RNG	1,24	1,30	28	MBS2	1,04	0,89
5	MGR	1,19	0,89	29	JAN	1,00	1,09
6	FSL	0,64	0,97	30	ESS	0,50	0,51
7	PSCN	0,45	0,50	31	FLSA	1,35	1,34
8	LBS	0,54	0,93	32	MAR	0,47	0,51
9	AMC	0,85	1,21	33	FQM	1,71	1,93
10	JCS	0,62	0,60	34	JBM	0,92	1,21
11	AAM	0,72	0,68	35	FAC	1,43	1,64
12	MALC	1,18	1,18	36	ACF	1,02	1,20
13	JMSF	1,40	1,33	37	FFN	3,03	3,90
14	JTJ	0,73	0,96	38	EMM	0,81	0,80
15	DML	1,05	1,39	39	AVP	0,17	0,19
16	MPM	1,71	2,12	40	JMA	0,31	0,34
17	JEA	1,32	1,49	41	MHA	2,02	2,12
18	RV	0,65	0,75	42	FFLF	2,02	2,12
19	FEC	1,32	1,29	43	MPD	0,40	0,50
20	MDN	1,76	1,58	44	RDP	1,50	1,20
21	AMP	2,06	2,37	45	ASM	14,00	13,00
22	JFV	0,83	0,85	46	FAA	0,20	0,30
23	JNS	4,36	4,35	47	JMS	0,90	1,80
24	FEC	1,61	1,52	48	FANJ	0,40	0,60

Parâmetro	PSA (ng/ml)	
	Antes doTDR	Depois doTDR
Média ± Desv. Padrão	1,37 ± 2,01	1,47 ± 1,61
Mediana (**)	0,99**	1,13**

(**) A diferença entre as medianas não foi significativa ($p > 0,05$)

Estadística de Mc Nemar, para medianas de amostras pareadas.