

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA : CIRURGIA**

**O EFEITO DO TOQUE RETAL SOBRE A DOSAGEM SÉRICA DO
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) EM UMA CAMPANHA DE
RASTREAMENTO PARA O CÂNCER DE PRÓSTATA**

KARIN MARISE JAEGER ANZOLCH

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Porto Alegre
2001**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA**

**O EFEITO DO TOQUE RETAL SOBRE A DOSAGEM SÉRICA
DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) EM UMA CAMPANHA DE
RASTREAMENTO PARA O CÂNCER DE PRÓSTATA**

KARIN MARISE JAEGER ANZOLCH

ORIENTADOR: PROF. DR. WALTER JOSÉ KOFF

**Porto Alegre
2001**

“ Ainda que(...) conhecesse todos os mistérios e toda a ciência (...), se não tivesse amor, nada seria.” (Romanos 13:2)

Por **Luiza**,
meu pequeno anjo,
que, em sua efêmera e luminosa
passagem por esta vida, tanto veio a nos doar.
No princípio, a alegria e a plenitude de sua presença
física...
...e por fim a esperança e a coragem para prosseguir.

Ao meu amado **Ronei**,
cujos olhos enxergam através da alma,
pela força do seu companheirismo, incentivo,
dedicação e incomparável amor...

À minha querida filha **Marcelle**, que em tantos momentos
estive ao meu lado: junto ao computador, sentada sobre
o recosto da poltrona, às minhas costas; auxiliando-me a
colorir os selos vermelhos do “PSA pré-toque”...
...ou simplesmente lembrando-me de que o Céu existe!

Aos meus pais, **Geraldo e Shirley**,
por me ensinarem os fundamentos da fé, da honestidade
e da compaixão...

Aos meus irmãos, **Shirley Denise, Carlos Daniel,**
Marcos Ricardo, Hellen Christine e Anne Caroline,
pelo amor que compartilhamos e,
acima de tudo, pela união que vai além dos laços do sangue,
do tempo e dos rumos da vida...

Ao Professor ***Dr. Walter José Koff,***
pela confiança depositada,
pelo exemplo de dedicação e amor pela Urologia,
que tanto nos marcou na escolha e no
exercício desta fascinante especialidade.

Aos ***pacientes***,
coadjuvantes de nosso trabalho,
motivo de nossa vocação.

A **Deus**,
por todo o sopro de vida e de esperança;
por todo o conhecimento, inspiração e revelação.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho só foi possível graças a um empenho e participação especiais:

Aos **Drs. Tiago Rosito, Letícia Schmidt e Paulo Worm**, pelo admirável espírito científico, dedicação, árduo e impecável trabalho, co-autores deste estudo.

Ao **doutorando Daniel Zylbersztejn** pelo reconhecido interesse e excelente atuação durante a Quinzena da Próstata 2000.

À estatística **Dra. Vânia Hirakata**, pela sua incomum capacidade de decifrar e transformar em dados científicos os experimentos e estudos realizados.

Ao **Dr. Rafael Müller**, pelas valiosas sugestões no início deste estudo.

Ao **Dr. Osmar Oliveira**, pela sua generosa disponibilidade em auxiliar-me na compreensão dos intrincados testes laboratoriais.

Ao **Setor de Radioimunoensaio** do Laboratório de Patologia Clínica do HCPA sua chefia e funcionários, pelo cuidado e competência com que realizam seus exames.

Ao **Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)**, seus professores, contratados, residentes e estagiários, pela receptividade, colaboração e amizade.

Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, sua **direção, funcionários, GPPG e Zona 8**, por possibilitar a execução deste trabalho.

Ao **Programa de Extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Sul** (UFRGS) que financiou e apoiou este projeto.

Ao **Prof. Dr. Luiz Rohde** pela seriedade e excelente cunho científico com que tem conduzido o Programa de Pós-Graduação em Medicina:Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, em especial ao **Prof. Dr. Luís Fernando Moreira**, pelos ensinamentos, incentivo, agradável convivência e proveitosa crítica.

Ao **Dr. Gustavo Franco Carvalhal**, pela pronta disponibilidade em ceder-me sua elegante Dissertação de Mestrado, que muito nos inspirou.

Ao **Prof Dr. Mostafa Elhilali**, meu antigo chefe no Serviço de Urologia da McGill University, Montreal, Canadá, pela incansável e constante busca da compreensão, aprofundamento e reflexivo questionamento dos conhecimentos científicos, ensinamentos determinantes em minha formação acadêmica e urológica.

À **Companhia Farmacêutica Pfizer**, que há vários anos tem proporcionado indispensável contribuição para que as Quinzenas da Próstata do HCPA continuem sendo realizadas com êxito.

Ao **Dr. Lucas Teixeira**, pelo profissionalismo, capacidade e extraordinária solidariedade.

Ao **Dr. Wilson Jacques**, pela fortificante sabedoria, estima e consideração.

Ao amigo **Gustavo Piazza Toniazzo**, pela nobreza de espírito, sensibilidade e incondicional carinho e amizade.

Aos amigos **Alexandre Gorziza, Sílvia Loureiro Chaves, Hέλvio Carpim Corrêa, Tatiana Piva, Eve de Lamirande, Janine Dentz, Brenda Bergeron, Dora Ullmann, Nancy Tamara Denicol, Leila Souza Dantas, Rafael da Luz Boeno e Oscar da Costa e Silva** pela reconfortante e afetuosa presença, sobretudo nas horas mais difíceis.

À minha sogra, **Maria Lory Veit Anzolch**, por todo o carinho e desprendimento no papel de 'mãe auxiliar', nos momentos em que não pude estar presente.

À minha cunhada, **Adriana** e a seus pais, **Jayme e Victória Herscovitz** pelo

modelo de integridade e bondade, presença fiel e amorosa desde que os nossos caminhos se cruzaram.

À **Sra. Norma da Silva**, secretária do Serviço de Urologia do HCPA, pela atenção, afeto e constante zelo.

À **Sra. Laurení Gonçalves da Silveira**, a 'Laura', por todo o empenho, competência e diligência no auxílio das tarefas domésticas.

Ao amigo **Pe. José Inácio Steffen**, por adicionar à realidade a luz da fé.

Aos demais **familiares e amigos** pelo estímulo constante.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Resumo

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Incidência do Câncer de Próstata.....	1
1.2. Etiologia.....	2
1.3. Prevenção.....	3
1.4. Evolução.....	3
2. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO	4
2.1. Histórico.....	4
2.2. Bioquímica e Distribuição.....	5
2.3. Formas do PSA.....	6
2.4. Histologia Prostática e PSA.....	7
2.5. Alterações dos Níveis Séricos do PSA.....	7
2.6. Dosagem do PSA.....	9
2.7. Meia-vida do PSA.....	13
3. TOQUE RETAL	14
4. RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA	17
5. OBJETIVOS DO ESTUDO	18

5.1. Objetivo Geral.....	18
5.2. Objetivos Específicos.....	19
6. RISCOS DO ESTUDO.....	19
7. PACIENTES E MÉTODOS.....	19
7.1. Amostragem.....	20
7.2. <i>Critérios de Inclusão e Exclusão</i>	21
7.2.1. <i>Critérios de inclusão</i>	21
7.2.2. <i>Critérios de exclusão</i>	21
7.3. Termo de Consentimento Informado.....	22
7.4. Coleta de Sangue.....	22
7.5. Avaliação Laboratorial.....	23
7.6. Dosagem do PSA pelo Sistema <i>IMMULITE®</i>	24
7.6.1. <i>Etapas</i>	24
7.6.2. <i>Reação quimiluminescente</i>	25
7.7. Estudo Piloto.....	26
7.8. Armazenamento de Dados.....	26
7.9. Análise Estatística.....	27
8. RESULTADOS.....	28
8.1. Perfil dos Pacientes Estudados.....	28
8.2. Toque Retal.....	29
8.3. Histopatologia.....	29
8.4. Relações do PSA.....	30
8.4.1. <i>PSA total</i>	31
8.4.2. <i>PSA livre</i>	32

8.5.	Pontos de Corte do PSA.....	33
8.5.1.	<i>Até 4ng/ml.....</i>	33
8.5.2.	<i>Por faixa etária.....</i>	34
8.6.	Classificação dos Efeitos.....	34
8.6.1.	<i>Tipo de Efeito.....</i>	35
8.6.2.	<i>Magnitude do Efeito.....</i>	36
8.7.	Relação PSA livre/PSA total.....	37
8.7.1.	<i>Relações PSA L / PSA t.....</i>	37
8.7.2.	<i>Diferenciais das médias das relações PSA L / PSA t</i>	38
8.8.	Outras Variáveis Estudadas.....	38
8.8.1.	<i>Intervalo de tempo entre o TR e o PSA pós-toque.....</i>	38
8.8.2.	<i>Faixa etária.....</i>	39
8.8.3.	<i>Volume prostático.....</i>	41
8.8.4.	<i>Toque retal alterado.....</i>	41
8.8.5.	<i>Presença de sulco mediano.....</i>	42
8.8.6.	<i>Indicação para biópsia prostática.....</i>	42
8.8.7.	<i>Achados anatomopatológicos.....</i>	43
8.8.7.1.	<i>Adenocarcinoma.....</i>	43
8.8.7.2.	<i>Hiperplasia benigna.....</i>	43
8.8.7.3.	<i>Prostatite crônica.....</i>	44
9.	DISCUSSÃO.....	44
9.1.	Amostragem.....	46
9.2.	Tempo entre o TR e o PSA pós-toque.....	47
9.3.	Toque retal.....	48

9.4. Histopatologia.....	59
9.5. Média e Mediana dos PSAs.....	50
9.6. Impacto das Alterações do PSA.....	51
9.7. Alguns Estudos.....	52
9.8. Sinopse.....	56
10. CONCLUSÕES.....	58
11. BIBLIOGRAFIA.....	60
12. ANEXOS.....	72
12.1. Anexo 1 Mortalidade por Neoplasia.....	73
12.2. Anexo 2. Classificação TNM	74
12.3. Anexo 3. IPSS.....	75
12.4. Anexo 4. Fluxograma Quinzena da Próstata 2000.....	76
12.5. Anexo 5. Termo de Consentimento.....	77
12.6. Anexo 6. Quinzena da Próstata 2000.....	78
12.7. Anexo 7. Quinzena da Próstata 1999.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

Sra.	Senhora
Dr.(a)	Doutor(a)
Prof.	Professor
Pe.	Padre
AdenoCa	adenocarcinoma
PSA e cols.	Prostate Specific Antigen, antígeno prostático específico e colaboradores
&	e
α	Alfa
PSA-ACT, PSAc	PSA complexado à α 1-antiquimiotripsina
PSAZT	PSA da zona de transição
PSAD	densidade do PSA
HPB	hiperplasia prostática benigna
ZT	zona de transição
NIP	neoplasia intraepitelial prostática
TR	toque retal
Hybritech-Tandem-R®	método imunorradiométrico para dosagem do PSA
PSAid	PSA ajustado à idade
ng/ml	nanogramas por mililitro
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
PSA t	PSA total
%	porcentagem
cm ³	centímetros cúbicos
T1c	Tumor identificado por biópsia, PSA elevado
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
USTR	Ultra-som trans-retal
IPSS	International Prostatic Symptoms Score
Kit	apetrechos
FAMED-UFRGS	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
IMMULITE®	Método de dosagem do PSA
°C	graus centígrados
CDC	Center of Disease Control
OMS	Organização Mundial da Saúde
P25	percentil 25%
P75	percentil 75%
IC95%	intervalo de confiança de 95%
CV	coeficiente de variabilidade
SPSS	Social Package for Social Sciences

PC	prostatite crônica
Teste t de Student	teste estatístico paramétrico
Wilcoxon	teste estatístico não-paramétrico
p	nível de significância estatística
m	média
md	mediana
≥	maior ou igual
χ^2	Qui-quadrado
h	hora
<	menor
n	número, tamanho da amostra
g	gramas
ACS	American Cancer Society, Sociedade Americana do Câncer
Et al.	e outros
Ed.	Editores
AUA	American Urological Association, Associação Americana de Urologia

RESUMO

A dosagem do PSA associada ao toque retal (TR), figuram como os exames iniciais na detecção do câncer de próstata, sendo não raras vezes realizados no mesmo dia, sobretudo em campanhas de rastreamento. Sabe-se que diversos tipos de manipulações sobre a próstata podem provocar elevações na dosagem sérica do PSA; o efeito do TR, contudo, não está totalmente esclarecido. O presente estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em outubro de 2000, e teve como principal objetivo estabelecer a influência do TR sobre a dosagem sérica do PSA total e de sua fração livre. A partir de uma amostra inicial de 253 indivíduos, extraídos de uma campanha anual para rastreamento do câncer de próstata (Quinzena de Próstata), realizou-se duas coletas de sangue intercaladas entre si por um TR. Para a análise estatística considerou-se significativo um $p < 0,05$. A média de idade do grupo foi de 61,5 anos, 80% dos quais de etnia caucasiana e cerca de 50% do total referindo-se assintomáticos. A mediana do PSA pré-TR foi de 1,30ng/ml e a do pós-TR de 1,80ng/ml, sendo que após o TR verificou-se uma elevação do PSA em mais de 80% dos indivíduos (teste de Wilcoxon, $p < 0,0001$). 1/5 da amostra (52 pacientes), dos quais 32 deles com PSAs ≤ 4 ng/ml, evidenciaram aumentos iguais ou superiores a 1 ng/ml. Sete pacientes ($\cong 3\%$ da amostra) com PSAs dentro do intervalo de normalidade (0-4ng/ml) antes do TR passaram a apresentar PSAs alterados após o mesmo. O PSA livre obteve uma mediana percentual de aumentos proporcionalmente mais elevada que a do PSA total (183% para 26% do PSA total). Dentre as variáveis estudadas, a idade demonstrou ser um dos principais fatores a influenciar os resultados (elevações maiores proporcionais ao aumento das faixas etárias). Outros fatores como o volume prostático e o achado de prostatite à biópsia também foram relevantes. No nosso estudo, o tempo entre o TR e a segunda coleta de PSA não influenciou significativamente os resultados (6 a 330 min). Baseados nestes resultados recomendamos, pois, que em campanhas de rastreamento e em outras situações equivalentes, o PSA seja coletado previamente ao TR e não após este, a fim de evitar-se a utilização de resultados não fidedignos.

PALAVRAS-CHAVE: TOQUE RETAL, ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO, NEOPLASIA DE PRÓSTATA;

ABSTRACT

It's a common knowledge that several factors can interfere with the blood PSA levels, that include invasive procedures over the lower urinary tract, biopsy and prostatic massage. There are others which are not still in agreement among the specialists but that can also potentially interfere with the PSA determination, for example: ejaculation, digital rectal examination(DRE), bike riding, and so on. The DRE must be included on the routine prostatic evaluation for cancer detection with the PSA measurement, in order to improve it's accuracy. The present prospective study intend to determine the effect of the DRE on total and free PSA in a screening program for Prostate Cancer Detection (Quinzena da Próstata do HCPA), and was carried out in October 2000. A number of 253 patients were initially included on this study. Two different blood PSA determinations were taken: one before and another after the DRE. Statistical analysis was considered significant if $p < 0,05$. Mean age was 61,5 y.o. and 80% were Caucasian men. About almost 50% referred to be asymptomatics. Median PSA prior to DRE was 1.3ng/mL and the post-DRE 1.8ng/mL, with more than 80% showing an increase on PSA levels (Wilcoxon paired test, $p < 0.0001$). 52 patients showed increases over than 1ng/mL. Using the current cut-off of 4.0ng/mL, 7 patients $\cong 3\%$, who were at the normal PSA range before the DRE became abnormal after this procedure($p < 0.0001$). The free-PSA levels showed more sensitive to DRE effects (median percental elevation 183% against 26% of the total PSA). Among the studied variables, aging showed to be one of the most important factors correlated with the increasing of PSA levels after DRE (proportional directly). Others factors like prostatic volume, indication for prostatic biopsy and chronic prostatitis were also implicated. On this study, the time between DRE and PSA measurement did not demonstrate any correlation with PSA elevations (6 to 330 min). For these reasons, in screening programs and in others similar clinical situations, we strongly recommend that PSA measurement should be done before DRE to exclude the potential falsely high levels after this procedure.

KEY WORDS: DIGITAL RECTAL EXAMINATION, PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN, PROSTATIC NEOPLASM;

1. INTRODUÇÃO:

O adenocarcinoma (adenoCa) de próstata é considerado, atualmente, a neoplasia maligna não cutânea mais freqüente na população masculina e a segunda causa de morte por tumor na América do Norte. Estima-se que nos EUA um novo caso seja diagnosticado a cada 2 minutos e que a cada 15 minutos um indivíduo morra desta neoplasia. Acredita-se que pelo menos 10% dos homens com mais de 50 anos terão um diagnóstico de câncer de próstata ao longo de suas vidas e que 3% sucumbirão a ele^{1,2}.

1.1. Incidência:

Embora a sua freqüência em autópsias seja semelhante em diversas partes do mundo, a incidência do ponto de vista clínico difere amplamente, sendo bastante variável geograficamente e entre alguns grupos étnicos^{1,2}. As maiores taxas encontram-se na Escandinávia e Estados Unidos, seguida pelos países do Oeste Europeu. A América do Sul apresenta uma incidência intermediária enquanto que o sudeste asiático, como a China e o Japão, comporta o menor número de casos³. O esquema gráfico contendo as taxas de mortalidade por neoplasia no Brasil, região sul, Rio Grande do Sul e cidade de Porto Alegre, referentes ao ano de 2000, encontram-se no anexo 1.

Curiosamente, se indivíduos provenientes de áreas de baixa incidência da doença migram para regiões em que esta seja elevada, em alguns anos observar-se-á uma maior incidência de câncer de próstata neste grupo e, nas gerações seguintes, esta tornar-se-á similar às taxas encontradas nesse local^{4,5}.

Norte-americanos de etnia negra (*African-Americans*) são reconhecidamente mais predispostos ao surgimento e ao desenvolvimento destes tumores. A transposição desta evidência para outras nações, contudo, merece aprofundamento^{1,3}.

1.2. Etiologia:

Embora sua etiologia não seja conhecida, fatores como o envelhecimento, hereditariedade, influências hormonais, dietéticas e possivelmente virais e ambientais já foram implicados^{1,2,5,6,7}.

O efeito da radiação ultravioleta está sendo estudado. Com base na relativa menor incidência do câncer de próstata nos países onde o sol é abundante, alguns autores argumentam que esta possa exercer um papel relevante na proteção do indivíduo contra o desenvolvimento desta neoplasia⁸.

O impacto dos hábitos alimentares sobre a taxa de manifestação e progressão da doença também tem sido debatido. Aparentemente, uma dieta abundante em gordura animal, parece ser um fator favorecedor para o surgimento e progressão do câncer de próstata, enquanto que uma dieta rica em selênio, isoflavonóides, flavonóides e lignan presentes, por exemplo, nos cereais, tomate, gergelim, soja, vegetais e frutas, parece exercer um efeito protetor^{6,7}.

Não obstante, o envelhecimento seja o evento mais fortemente implicado com o surgimento de células neoplásicas na próstata, a hereditariedade representaria o fator de risco isolado mais importante detectado até o momento⁹. Embora o verdadeiro carcinoma hereditário de próstata corresponda a uma parcela de menos de 9% dos casos – definido como 3 ou mais familiares afetados ou ao menos 2 que desenvolveram a doença precocemente, ou seja, antes

dos 55 anos de idade – se um indivíduo possuir um parente em primeiro grau (pai ou irmão) com a doença o seu risco dobra⁹.

1.3. Prevenção:

Mesmo que algumas mudanças no estilo de vida de uma pessoa - como uma alimentação adequada, exposição moderada aos raios solares e, eventualmente, uma suplementação nutricional com certos oligoelementos e vitaminas - possam ser importantes na prevenção desta neoplasia, certamente isto não será suficiente para a grande maioria dos casos. Até o momento, toda a ação de impacto que visa diminuir suas conseqüências baseia-se em um diagnóstico precoce^{2,6,10}.

1.4. Evolução:

O câncer de próstata é uma doença de apresentação e evolução clínica variáveis. A expressão de que “o paciente poderá morrer com a neoplasia, mas não da neoplasia”, certamente se aplicaria a vários casos. Certos pacientes, ainda, apresentam tumores tão agressivos e devastadores que, muitas vezes, independentemente de todos os esforços terapêuticos, acabam sendo-lhes fatais. Por estas razões, e porque até há pouco tempo não existiam métodos suficientemente eficazes para a sua detecção, grandes campanhas de rastreamento de massa não haviam sido instituídas^{1,2,10,11}.

2. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO – PSA:

2.1. Histórico:

A descoberta do antígeno prostático específico (mais conhecido pela sua sigla, na língua inglesa, PSA - *Prostate Specific Antigen*) deu-se em 1970 por Ablin e cols.; em 1971, Hara e cols., detectaram-no no fluido seminal^{12,13}. Mas foram Wang e cols.¹⁴ que, em 1979, obtendo a purificação e a demonstração da especificidade desta glicoproteína pelo tecido prostático, abriram novas perspectivas para uma vasta e promissora utilização clínica futura, que se fortaleceu depois que Kuriyama e cols., em 1980, possibilitaram a sua mensuração no plasma sérico¹⁵.

Todavia, as grandes mudanças no diagnóstico e no manejo do câncer de próstata só vieram a ocorrer a partir de 1986, com o advento de sua aplicabilidade clínica como marcador tumoral, introduzida inicialmente por Myrtle e cols.¹⁶ e, a seguir, em uma extensa série, por Stamey e cols. em 1987¹⁷. Muitos outros estudos se seguiram, desde então, conduzidos por diversos pesquisadores¹⁸⁻²⁷ que corroboraram as expectativas iniciais da ampla aplicabilidade do PSA, sobretudo no rastreamento e no seguimento dos pacientes com câncer de próstata.

Até àquele momento, o único marcador disponível para esta finalidade era a fosfatase ácida (PAP) - enzima encontrada na próstata mas, também, no fígado, ossos, baço, rins, plaquetas e eritrócitos. Ela encontra-se elevada em cerca de 80% dos casos de metástases ósseas, mas em menos de 5% dos tumores confinados à próstata tendo, portanto, aplicabilidade limitada no rastreamento desta neoplasia²⁸⁻³⁰.

Muito embora o PSA não seja “câncer específico” - podendo estar aumentado em outras doenças prostáticas – é considerado um dos melhores marcadores tumorais disponíveis atualmente na medicina^{12,31-33}.

2.2. Bioquímica e Distribuição:

O PSA é uma glicoproteína com 34 quiloDaltons, da família das calicreínas, composta por 240 aminoácidos dispostos em cadeia, secretada quase que exclusivamente pelas células colunares do epitélio acinar e ductal prostático, cuja função parece ser a de dissolver o coágulo seminal, através da lise de uma proteína conhecida como seminogelina, possibilitando melhor condutibilidade na migração do espermatozóide pelo trato reprodutor feminino (figura 1). Mesmo já tendo sido demonstrado em outros tumores, como os de pâncreas e mama, por razões práticas é considerado “órgão específico, mas não câncer específico”^{10,12,13,31-33}.



Figura 1- Estrutura molecular do PSA. Adaptado de Brawer & Kirby¹³

Encontra-se em grandes quantidades no líquido seminal mas também é detectável em menores porções no plasma sérico. Após a sua secreção pelas células colunares, o fluido intraluminal, que contém o PSA, drena então para a uretra prostática e, no momento da ejaculação, é misturado ao sêmen, cujo maior componente provém das vesículas seminais^{12,13}.

Embora seus níveis séricos possam estar elevados em condições benignas freqüentes como a prostatite e a hiperplasia benigna, é justamente no diagnóstico do adenoCa de próstata – o tumor maligno mais comum deste órgão – que se encontra a sua maior aplicabilidade clínica^{17,34}. O nível sérico elevado do PSA, como uma variável independente, é um melhor indicativo de câncer do que um achado suspeito no exame digital prostático ou no ultra-som trans-retal^{12,18,21,32,35}.

Técnicas que utilizem radioimunoensaio revelarão elevações do PSA em cerca de 90% dos casos de doença metastática e em 50 a 80% daqueles com cânceres localizados na próstata ou imediatamente adjacentes a esta³³.

2.3. Formas do PSA:

No ejaculado o PSA apresenta-se sob a forma livre – forma ativa – mas, no plasma sérico, a maior parte encontra-se complexado a inibidores da protease como a α 2-macroglobulina e a α 1-antiquimiotripsina e somente uma pequena porção na forma livre^{36,37,38}.

Embora estudos justifiquem o uso do PSA complexado à α 1-antiquimiotripsina(PSA-ACT) como um potencial marcador de maior especificidade para o câncer de próstata, somente há pouco tempo a sua mensuração tornou-se clinicamente disponível no nosso meio^{37,39}.

2.4. Histologia Prostática e PSA:

O PSA é elaborado pelas células colunares acinares e ductais da próstata que são limitadas por células basais. Tanto o epitélio benigno, quanto a maior parte dos malignos, secretam PSA. As células basais, por sua vez, são cercadas por uma membrana basal que geralmente está presente, mesmo no carcinoma invasivo. A membrana basal é circundada pelo estroma prostático, compreendido primariamente por fibras musculares lisas e fibroblastos. Embebida no estroma, encontra-se a vascularização prostática, que é limitada pela membrana basal capilar e pelas células endoteliais. Assim, para atingir a circulação sistêmica, o PSA deve cruzar todas estas barreiras. Isto explica porque a quantidade de PSA na circulação é de milhares a milhões de vezes inferior à encontrada no sêmen^{13,40}.

Estas barreiras devem ser extraordinariamente eficazes para permitir que o gradiente de concentração do PSA seja tão elevado em direção ao lúmen prostático e tão escasso em direção à rede capilar(figura 2). Interrupções neste sistema, por diferentes processos patológicos, provavelmente seja o principal fator a influenciar os níveis séricos desta enzima, independentemente de uma maior ou menor produção a nível celular^{13,32,40}.

2.5. Alterações dos Níveis Séricos do PSA:

Sabe-se que, além do adenoCa de próstata, outras doenças podem ocasionar elevação nos níveis séricos do PSA como, por exemplo, a prostatite aguda^{12,13}. Estudos revelam ainda que, também a inflamação crônica da próstata, poderia ocasionar um aumento considerável nas concentrações desta enzima⁴¹.

A hiperplasia prostática benigna (HPB) está associada a elevações menores nos níveis de PSA, freqüentemente estabelecidas como em torno de até 0,3 ng/ml/g de tecido prostático⁴². O conhecimento desta variável levou ao estabelecimento do parâmetro conhecido como a

'densidade do PSA' e, posteriormente, à 'densidade do PSA na zona de transição' - como forma de estabelecer a contribuição da HPB, quase que exclusiva da zona de transição (ZT), nas taxas desta enzima⁴³⁻⁴⁵.

Questiona-se o papel da neoplasia intraepitelial prostática (NIP) isolada como causa de elevação do PSA, já que em muitos casos e, sobretudo, na de alto grau, haveria também a concomitância com o adenoCa¹³.

O infarto prostático, mais freqüente em indivíduos idosos, também pode correlacionar-se a um aumento desta enzima^{12,40}.

Infecções do trato urinário costumam causar elevações nos níveis do PSA, possivelmente devido ao efeito de contigüidade do processo inflamatório^{12,13}.

Sabe-se, também, que alguns procedimentos podem elevar a dosagem sérica do PSA, como certas manipulações endourológicas, a biópsia prostática, a ressecção trans-uretral da próstata e a massagem prostática^{12,33,34,46,49}. Determinados fatores, porém, são menos consensuais na literatura como a ejaculação, o andar de bicicleta e o toque retal^{13,46,47,74}. Especificamente em relação ao toque retal (TR) os estudos ainda demonstram-se contraditórios, alguns revelando alteração da dosagem sérica desta enzima após a sua realização^{17,50-56} e outros não^{46,57-64}.

Certos fatores podem ainda, ocasionar uma diminuição nos níveis séricos do PSA como o repouso prolongado no leito, a castração cirúrgica e o uso de fármacos como a finasterida e os inibidores androgênicos¹³.

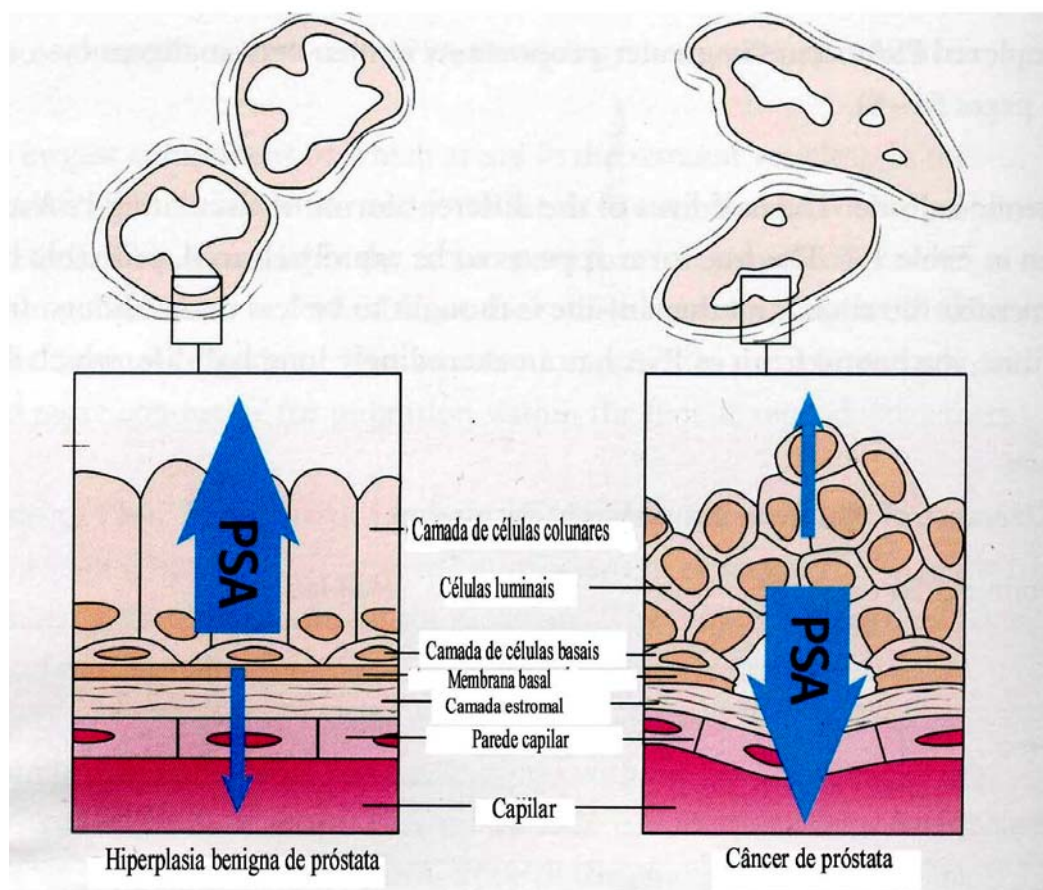


Figura 2 - Normalmente, eficientes barreiras tissulares limitam o extravasamento do PSA para circulação. No câncer de próstata e também em outras situações, estes mecanismos podem ser alterados facilitando a passagem desta enzima para a corrente sanguínea. Modificado de Brawer & Kirby¹³.

2.6. Dosagem do PSA:

Dispõe-se hoje de vários testes laboratoriais validados para a dosagem sérica do PSA. Na literatura, a mais vasta e popular experiência tem sido com a utilização do método imunorradiométrico *Tandem-R®Hybritech Inc.*, San Diego, Califórnia que utiliza anticorpo monoclonal, capaz de identificar o PSA que se encontra livre e a sua fração complexada à α 1-antiquimiotripsina¹⁶. Existe uma variabilidade considerável entre os diversos testes disponíveis. Assim sendo, as conclusões de um estudo em que se utilizou um determinado método, nem sempre poderão ser transpostas para outro sem que se incorra em um potencial índice de erro¹³.

Estabelecer valores de referência para a dosagem sérica do PSA não é uma tarefa fácil. A maioria dos ensaios laboratoriais que utilizam anticorpo monoclonal, contudo, estabelece como intervalo de normalidade para homens com mais de 40 anos os valores de 0,0 a 4,0ng/ml baseados nos trabalhos de Myrtle e cols. de 1986, utilizando o método *Hybritech Tandem-R®*, com intervalo de confiança de 97,5%. No referido estudo demonstrou-se que, pelo menos, 30% dos homens apresentavam câncer de próstata quando os valores de PSA encontravam-se acima deste ponto de corte¹⁶.

Todavia, vários estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de melhorar a sensibilidade e/ou especificidade do PSA. Apesar de ainda ser controverso o seu uso rotineiro, tem-se popularizado o conceito do PSA ajustado à idade(PSAid), introduzido em 1993 por Oesterling e cols., como forma de melhorar a sensibilidade para o diagnóstico do câncer de próstata nos indivíduos mais jovens – onde o tumor costuma ser mais significativo do ponto de vista clínico - e de melhorar a especificidade nos mais idosos – onde é mais freqüente encontrarmos cânceres latentes e/ou e/ou clinicamente irrelevantes (tabela 1)⁴⁰.

IDADE (anos)	PSA SÉRICO (ng/ml)
40 - 49	0 - 2,5
50 - 59	0 - 3,5
60 - 69	0 - 4,5
70 - 79	0 - 6,5

Tabela 1 - PSA ajustado para a idade⁴⁰.

As justificativas para um aumento progressivo nas cifras do PSA com a idade seriam, além da maior incidência de doenças como a HPB, adenocarcinoma, prostatite e infarto prostático, uma maior tendência ao “vazamento” (*leak*) do PSA pela próstata, ou seja, uma maior fragilidade no sistema de barreiras antes mencionados (células basais, membrana basal dos ácinos, estroma prostático, células endoteliais e membrana basal do endotélio capilar), permitindo a permeação do PSA para a circulação sistêmica, via capilares e linfáticos^{12,40}.

Posteriormente, outros parâmetros foram sendo sugeridos, com o igual intuito de melhorar o desempenho do PSA como marcador tumoral como a velocidade(PSAV), a densidade(PSAD) e mais recentemente a densidade da zona de transição(PSAZT)^{32,43-45,65}.

A dosagem do PSA complexado (PSA-ACT ou PSA c) foi aprovada para uso clínico nos EUA pelo FDA (*Food and Drug Administration*), e alguns autores acreditam que esta possa não somente vir a complementar mas, inclusive, substituir, a dosagem rotineira do PSA total na detecção do câncer de próstata - pois, aparentemente, é a fração que mais se eleva nesta condição^{13,36,37,39}.

Mais difundida, entretanto, tem sido a utilização da relação PSA livre (PSA L) sobre o PSA total (PSA t), na diferenciação dos casos potencialmente malignos, especialmente quando o PSA t encontra-se na chamada “faixa cinzenta” - 4 a 10 ng/ml⁶⁶⁻⁷¹.

Dentro desta variável (relação PSA L / PSA t), Catalona e cols. estabeleceram um ponto de corte de 0,20 (ou 20%), encontrando uma sensibilidade maior que 90% e uma especificidade em torno de 38% para o câncer de próstata^{22,66}.

Luderer e cols., porém, sugeriram 25% como o valor ideal, em que ocorreria uma sensibilidade em torno dos 100% e uma especificidade de 31%⁶⁷. Mas foram Prestigiacomo e cols. que estabeleceram o ponto de corte mais amplamente utilizado no nosso meio, o de 15%, com uma sensibilidade próxima dos 95% - sugerindo que valores acima deste nível indicassem preferencialmente benignidade e, abaixo deste, malignidade⁶⁸.

Contudo, estes parâmetros não são definitivos. Segundo alguns autores, outras doenças e situações clínicas podem ocasionar elevações do PSA t e diminuição dos percentuais de PSA L como, por exemplo, a prostatite crônica⁴¹.

Estuda-se, ainda, a determinação de pontos de corte diferenciados para o PSA, estabelecidos através da conjunção de alguns dados adicionais tais como a idade, a etnia, a presença ou não de alterações ao toque retal e outros, como forma de instituir critérios mais individualizados para determinados grupos de indivíduos, sobretudo para os que se encontram em maior risco de desenvolver esta neoplasia¹³.

Além do uso do PSA no rastreamento, demonstrou-se também a sua utilidade no estagiamento e no acompanhamento de pacientes quando se instituiu algum tipo de terapêutica (cirurgia, radioterapia e/ou manipulação hormonal) ou mesmo quando optou-se pelo seguimento clínico - *watchful waiting*^{17,32,34,72,73}.

Ainda hoje, porém, a maior utilidade do PSA talvez seja a de acompanhar a evolução de pacientes submetidos à prostatectomia radical. Quando é removida toda a neoplasia, os valores tornam-se indetectáveis em cerca de 2 a 4 semanas. Se novamente tornarem-se detectáveis, a recidiva é antecipada, mesmo que clinicamente possa não ser aparente^{17,72}.

Também é reconhecida a utilização do PSA como marcador imunohistoquímico, utilizando-se técnicas de imunoperoxidase, tanto na identificação do adenocarcinoma primário quanto no metastático de próstata, sendo útil, portanto, na identificação do sítio primário em casos de metástases enigmáticas⁷⁴.

2.7. Meia-vida do PSA:

A meia-vida das diferentes formas do PSA encontra-se na tabela 2. A forma livre parece ser a que primeiro surge na circulação e a primeira a desaparecer - provavelmente devido à filtração glomerular - e sua meia-vida é de cerca de 2 horas. Em contraste, as formas complexadas têm meias-vidas mais longas, possivelmente devido ao metabolismo hepático. Como resultado, o PSA t tem uma meia-vida aproximada de 2,6 dias^{13,38}.

Deve-se ter este conceito em mente, ao solicitar-se um exame subsequente, sempre que for realizado algum tipo de intervenção que possa alterar a sua concentração^{13,17}.

FORMAS DO PSA	MEIA VIDA	
	MÉDIA	INTERVALO
LIVRE	1,5 h	1,2 – 2,6 h
COMPLEXADO	3,0 dias	2,2 – 4,5 dias
TOTAL	2,6 dias	2,0 – 3,1 dias

Tabela 2 – Depuração do PSA na circulação sistêmica.
Extraído e modificado de Brawer & Kirby ¹³.

3. TOQUE RETAL:

Sendo a próstata um órgão internamente situado na pelve, logo abaixo da bexiga e em íntimo contato com a parede do reto, o toque retal (TR) ou o exame digital prostático, é o exame físico por excelência deste órgão (figura 3). Embora dotado de uma considerável variabilidade intra e inter-examinadores, é um instrumento de grande importância na detecção de anormalidades. Através dele pode-se inferir volume, alterações da consistência, sensibilidade dolorosa, assimetrias, nodularidades, irregularidades ou mesmo fixação da glândula aos tecidos e estruturas vizinhos.⁷⁵⁻⁷⁷

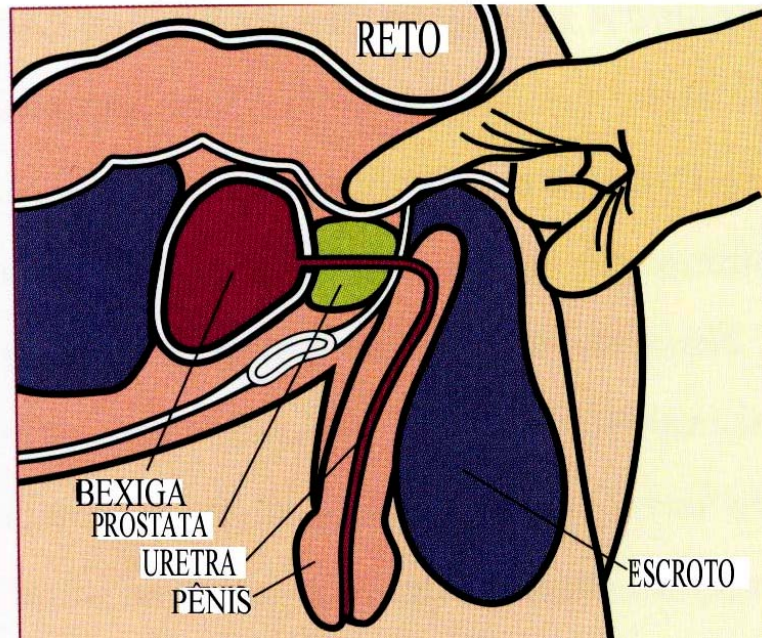


Figura 3 – Exame digital da próstata (toque retal).

Costumeiramente é realizado com o paciente em uma das seguintes posições: em ortostatismo com o tronco fletido para diante, litotomia, decúbito dorsal com as pernas fletidas, decúbito lateral ou genupeitoral, de acordo com o biótipo e condições clínicas do paciente e também com a experiência e preferência do examinador.

A sistemática do exame é um pouco variável mas, via de regra, inicia-se pela identificação da próstata (sentida como uma estrutura arredondada sob a parede anterior do reto a uma distancia de uns poucos centímetros do canal anal), localização do seu sulco mediano - se presente - e dos seus limites.

A seguir, determina-se a sua massa - ou a sua medida volumétrica -, grosseiramente inferida pelo número de polpas digitais, cada polpa correspondendo a aproximadamente 10 g (ou

cerca de 10cm³). Avalia-se, então, a sua consistência, se normal ou elástica (semelhante à consistência da região tenar da mão quando contraída), ou se firme ou pétrea (semelhante ao septo ósseo nasal), ou amolecida. Por fim, pesquisa-se mais ativamente a presença ou não de nódulos, irregularidades e assimetrias entre os lobos direito e esquerdo^{25,42,77}.

Embora apresentando limitações, pode ser de grande auxílio no estagiamento clínico de neoplasias confirmadas ou fortemente aventadas, através da identificação de uma possível invasão local, sugerida pela presença de fixações, endureções, prolongamentos e/ou irregularidades fora dos limites da próstata^{42,77}.

Como a maior parte dos tumores localiza-se na zona periférica da porção posterior da glândula, o exame costuma apresentar uma boa sensibilidade, muito embora uma relativa baixa especificidade. O grande número de falso-positivos e também negativos, limita o seu uso exclusivo no rastreamento do câncer de próstata, devendo ser rotineiramente associado à dosagem do PSA sérico^{12,18,75,78}.

Os achados sugestivos de neoplasia prostática - porém não patognomônicos - ao exame do TR são:

- Nódulos de consistência firme ou pétrea.
- Endureções localizadas ou não.
- Assimetria entre os lobos direito e esquerdo.
- Irregularidades nos contornos laterais.
- Rigidez e/ou fixações.

Os diagnósticos diferenciais mais comuns incluem cálculos prostáticos, áreas de infarto, crescimento irregular dos nódulos de hiperplasia benigna, prostatite crônica, cirurgias e/ou extensas biópsias prévias do órgão^{13,42}.

4. RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA:

Mesmo sendo o PSA um teste de grande valor no rastreamento e no acompanhamento de pacientes com câncer de próstata, sua acurácia encontra-se em torno de 56 a 90% - de acordo com os trabalhos e a população estudada - não sendo assim, utilizado isoladamente^{13,32}. Foi especialmente a partir dos clássicos estudos de Catalona e cols. de 1991¹⁸ que se estabeleceu que este deva ser rotineiramente associado ao TR para o seu melhor desempenho e, eventualmente, ao ultra-som trans-retal com ou sem biópsia^{23,79-81}. Ocorre que um número não desprezível de cânceres clinicamente importantes podem apresentar-se com taxas normais de PSA, mas com o TR alterado¹. Vale ressaltar, entretanto, que a associação inversa também tem sido bastante freqüente, a de se encontrar um PSA alterado em um indivíduo com um TR normal na vigência de neoplasia maligna significativa - o chamado estágio T1c clínico (anexo 2).

Embora ainda existam controvérsias sobre a validade de se instituir o rastreamento populacional para o câncer de próstata em saúde pública⁸²⁻⁸⁵ - a exemplo do que já ocorre com outras neoplasias como as de mama e colo uterino na mulher - a Associação Americana de Urologia (*American Urological Association* - AUA) e a Associação Americana do Câncer (*American Cancer Society* - ACS) recomendam que homens a partir dos 50 anos recorram ao exame anual da próstata, ou após os 40 anos se forem de etnia negra, possuírem antecedentes familiares e/ou forem sintomáticos^{1,2,32}.

No nosso país temos verificado um crescente interesse na veiculação pela mídia de informações com relação à doença e também um expressivo número de campanhas, cujo intuito visa facilitar, aos indivíduos interessados, o acesso aos exames de próstata e a seus possíveis tratamentos. Todas as iniciativas neste sentido baseiam-se no modelo sugerido pelos grandes estudos em rastreamento: o toque retal e o PSA são os exames iniciais e, com base nestes

indicar-se-á, ou não, outros exames como a ultra-sonografia trans-retal(USTR) com biópsia da próstata^{10,24}. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) já houve seis campanhas deste tipo, desde 1996, intituladas *Quinzenas da Próstata do HCPA*.

Por razões operacionais, nas *Quinzenas da Próstata do HCPA*, o PSA vinha sendo coletado após o TR, corroborado pelo *I Consenso Brasileiro: Câncer de Próstata*⁷³ e por outros estudos que não indicavam associação entre os dois^{57,61}, decorrendo habitualmente, um intervalo de tempo de cerca de 10 min a 4 horas entre o exame físico e a coleta sangüínea.

Sendo o nível de PSA, por si só, um dos determinantes para o prosseguimento ou não de uma investigação posterior - através de exames clínicos mais sofisticados, onerosos e também mais invasivos como a USTR com biópsia^{12,18} – julgamos ser de importância definirmos se os resultados obtidos seriam confiáveis, dentro da rotina anteriormente utilizada.

5. OBJETIVOS DO ESTUDO:

5.1. Objetivo Geral:

O presente estudo visa contribuir para o entendimento das variáveis que potencialmente modificam a dosagem sérica do PSA - no caso, o TR - em seu contexto de rastreamento para o câncer de próstata.

5.2. Objetivos Específicos:

Foram avaliados outros fatores que conjuntamente pudessem influenciar estes resultados; dentre os quais: a idade do paciente, o tempo decorrido entre o toque e a segunda coleta de sangue, o volume prostático, a presença ou não de anormalidades ao TR e correlações histopatológicas.

Em um grupo de pacientes também foi obtida a dosagem do PSA L, com o intuito de averiguar-se o efeito do TR sobre a sua concentração e de uma possível correlação com as alterações verificadas nos níveis séricos do PSA t.

Avaliamos, finalmente, o impacto potencial destas alterações sobre a indicação de procedimentos mais invasivos como a USTR com biópsia, se o PSA utilizado fosse o coletado após o TR e não previamente a este.

6. RISCOS DO ESTUDO:

O estudo foi considerado *baixo risco*, representado apenas por uma venopunção extra para a obtenção de uma amostra adicional de sangue.

7. PACIENTES E MÉTODOS:

Foi conduzido um estudo prospectivo e de incidência aninhado em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata. O fator principal em estudo foi a dosagem sérica do PSA e, o principal desfecho, a alteração ou não desta dosagem após o TR.

O trabalho foi desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 16 a 27 de outubro de 2000, durante a campanha intitulada *Quinzena da Próstata*, que ocorre anualmente desde 1996, prestando atendimento a uma população de aproximadamente 720 homens.

7.1. Amostragem:

Os pacientes foram agendados - de acordo com o seu interesse particular ou por indicação médica - pela Secretaria da Saúde do Município de Porto Alegre, informados pelos próprios Postos de Assistência Médica ou através dos meios de comunicação locais.

Para fins de recrutamento foram avaliados os primeiros 253 indivíduos, nos dias 16 e 17 de outubro.

Logo por ocasião de sua chegada, os pacientes receberam uma ficha que incluía dados pessoais, tópicos sobre revisão de sistemas, história pregressa e familiar - para neoplasias de mama e próstata - e um questionário de avaliação dos sintomas urinários (IPSS, *International Prostatic Symptoms Score* – anexo 3). Os participantes foram avaliados em relação aos critérios de inclusão e exclusão por um membro da equipe, previamente treinado para tal. Independentemente de serem ou não alocados para o estudo, todos foram encaminhados para a realização da rotina da campanha.

Foi exposto, a seguir, um termo de consentimento informado relativo à realização de uma segunda venopunção para a coleta do PSA denominado “pré-toque”. Os 237 indivíduos que preencheram os critérios de inclusão/exclusão foram então submetidos à referida coleta, em seguida ao TR e posteriormente encaminhados para o exame da análise do fluxo urinário (urofluxometria), anotando-se o horário de cada procedimento em local apropriado. O fluxograma utilizado na *Quinzena da Próstata 2000* pode ser visualizado no anexo 4.

Os TR foram realizados, a exemplo dos anos anteriores, por cada um - aleatoriamente designados - dos 9 residentes do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, devidamente treinados para tal, não pertencentes ao grupo do estudo. Os referidos exames foram feitos utilizando-se gel lubrificante, em uma das posições habituais (ortostatismo, decúbito

dorsal ou lateral), de acordo com as condições clínicas e do biótipo do paciente e a preferência do examinador. Somente um TR foi realizado em cada indivíduo, neste grupo de pacientes.

7.2. Critérios de Inclusão e Exclusão:

Para a seleção dos pacientes utilizou-se os seguintes critérios:

7.2.1. Critérios de inclusão:

- Idade \geq 40 anos.
- Sexo masculino.

7.2.2. Critérios de exclusão:

- Idade $<$ 40 anos.
- Analfabetismo.
- Incapacidade de compreender as informações fornecidas sobre o estudo, suas conseqüências e objetivos.
- Mais de um TR no dia da avaliação.
- Uso de inibidores antiandrogênicos, finasterida, fitoterapia prostática e/ou hormonioterapia nos últimos 3 meses.
- Instrumentação endourológica baixa e/ou cirurgias prostáticas nos últimos 3 meses.
- Cateterismo vesical.
- Castração cirúrgica.
- Diagnóstico confirmado de câncer de próstata.

- Não assinatura e/ou concordância com o termo de consentimento.
- Impossibilidade de coletar amostras sanguíneas.
- Impossibilidade de realizar o TR.

7.3. Termo de Consentimento Informado:

O termo de consentimento informado foi previamente apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA e incluía dados como o nome e objetivos do estudo, afirmação de sigilo em relação à identidade do paciente, garantia de publicação dos resultados independente de quais forem, complicações potenciais da venopunção e telefones para esclarecimentos de dúvidas e/ou intercorrências relacionadas ao procedimento(anexo 5). Havia sempre um membro da equipe disponível para quaisquer orientações que se fizessem necessárias.

7.4. Coleta de Sangue:

As amostras de sangue foram coletadas por acadêmicos e doutorandos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED-UFRGS), supervisionados por professores e contratados do Serviço de Urologia do HCPA.

Conforme orientação do fabricante do *kit* para dosagem do PSA, não foi solicitado jejum aos pacientes⁸⁶.

Na coleta utilizou-se garroteamento de membros superiores, anti-sepsia com álcool etílico a 92,8%, seringas e agulhas descartáveis, luvas não estéreis para os coletores e tubos de ensaio à vácuo sem anticoagulante para as amostras de sangue. Coletou-se 5ml de sangue para cada amostra de PSA, puncionando-se veias da região antecubital. A segunda punção deu-se

preferencialmente no membro superior contra-lateral. Após o procedimento, aplicou-se compressão local por alguns minutos seguida de curativo com algodão e fita adesiva cirúrgica microporosa.

As amostras foram encaminhadas para o Setor de Radioimunoensaio devidamente identificadas e acondicionadas. As que corresponderam ao “PSA pré-toque”, bem como as suas requisições, foram duplamente identificadas, recebendo um selo adesivo vermelho, além da identificação habitual.

Após o intervalo de tempo que se sucedeu ao TR – de acordo com a demanda de pacientes e do cumprimento das fases anteriores – foi realizada a segunda coleta de PSA, denominada “pós-toque”, anotando-se também o referido horário, a exemplo do que já fora feito em relação às demais etapas.

7.5. Avaliação Laboratorial:

Todos os exames foram realizados utilizando-se o método *IMMULITE*®⁸⁶ para dosagem do PSA total e livre, no Setor de Radioimunoensaio do Laboratório de Patologia Clínica do HCPA

Para o processamento das amostras pré e pós-toque retal foi utilizado um mesmo lote de *kits*, sendo conjuntamente analisadas em um mesmo ensaio clínico, por um único bioquímico, não pertencente ao estudo e cego em relação aos objetivos deste.

7.6. Dosagem do PSA pelo Sistema *IMMULITE*® :

IMMULITE® (DPC, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, Califórnia, EUA) é um método enzimático de imunoquimiluminescência (ICMA) para uso com o *IMMULITE*® Analisador Automático, que é um instrumento de acesso randômico para a realização de imunoenaios ou ensaios imunométricos quimiluminescentes.

A sensibilidade para o PSA total é de 0,03ng/ml e para o PSA livre, 0,02ng/ml.

Os valores de referência fornecidos pelo fabricante variam de 0,0 a 4,0 ng/ml⁸⁶.

7.6.1. *Etapas:*

Primeiramente, o sangue é centrifugado e seu soro é separado, iniciando-se o ensaio específico.

No caso do PSA, esferas de plástico revestidas com anticorpo policlonal de cabra, anti-PSA, constituem a chamada *fase sólida*. A liberação das esferas nos tubos de reação é automatizada, assim como a pipetagem da amostra e do reagente, que consiste em uma fosfatase alcalina conjugada a anticorpo monoclonal murino anti-PSA⁸⁶.

Após uma incubação por 30 minutos a 37°C a denominada *fase livre* é separada da *ligada* através de um sistema de lavagens e centrifugação. O substrato, um éster fosfato de adamantil dioxetano, é então adicionado e a leitura é feita no luminômetro.

Após mais 10 minutos de incubação a 37°C o sinal chega ao máximo e os fótons liberados são medidos por um tubo fotomultiplicador. Contagens por segundo (cps) são convertidas em concentração de PSA usando uma “Curva Master” que está armazenada no

aparelho, que é periodicamente calibrada através de um par de ajustadores, que são processados da mesma maneira que as amostras⁸⁶.

7.6.2. Reação quimiluminescente:

No interior do tubo de reação, o reagente (o conjugado de fosfatase alcalina) é ligado à esfera revestida, durante a reação imunológica. A quantidade de fosfatase recolhida é proporcional à concentração do analito (PSA) na amostra do paciente (ensaio tipo “sandwich”)⁸⁶.

Após a lavagem do tubo de reação, é adicionado um substrato luminogênico (fosfato de dioxetano) e o material é colocado na correia do luminômetro. Cinco minutos depois, o tubo de reação é colocado em frente ao tubo fotomultiplicador (PMT), onde a luz gerada pela reação luminogênica é medida. Na reação luminogênica, o substrato é desfosforilado num intermediário aniônico instável pelo conjugado de fosfatase alcalina recolhido na esfera revestida. O intermediário instável emite um fóton na altura da decomposição. A quantidade de luz emitida é diretamente proporcional à quantidade de fosfatase alcalina ligada que, por sua vez, é proporcional à concentração de PSA da amostra^{86,87}.

7.7. Estudo Piloto:

O presente estudo foi embasado em um projeto piloto de 167 pacientes, realizado durante a *Quinzena da Próstata 1999* (tabela 3 e anexo 6).

	PSA pré**	PSA pós**	p♣
média ± dp	2,25 ± 3,48	2,84 ± 3,82	< 0,0001*
mediana (p25- p75)	1,00 (0,61-2,40)	1,5 (0,86-3,00)	< 0,0001#
mínimo	0,06	0,15	-
máximo	26,60	26,70	-

♣ nível de significância < 0.05
* Teste t de Student para amostras pareadas
Teste não paramétrico de Wilcoxon
** ng/ml

Tabela 3 – Descrição dos valores de PSA dos participantes do estudo piloto (n=167).

7.8. Armazenamento de Dados:

Todos os dados coletados foram armazenados utilizando-se o pacote estatístico EpiInfo versão 6.04b de janeiro de 2001, fornecido pelo Centro de Controle de Doenças dos EUA (*Center of Disease Control* – CDC) e Organização Mundial da Saúde (OMS).

7.9. Análise Estatística:

Para a análise estatística foi considerado um nível de significância de 5%.

Para a sumarização das variáveis quantitativas, foram utilizados médias ± desvios-padrão (m ± dp), medianas(md) com intervalos interquartis (percentil 25% = P25, percentil 75% = P75), valores mínimos e máximos. Para as variáveis qualitativas utilizou-se cálculo das freqüências absolutas e percentuais(%). Para a comparação das variáveis quantitativas foram utilizados o teste t de Student e/ou Wilcoxon, quando necessário, devido à assimetria de algumas variáveis.

Também foi estabelecido intervalos de confiança de 95% (IC95%) quando apropriado. Para a comparação das variáveis qualitativas utilizou-se o teste Exato de Fisher e Qui-quadrado(χ^2), com correção de Yates quando indicado.

Para o PSA total foi utilizado um fator de correção de 6%(CV=6%) e para o PSA livre, 6,2%(CV=6,2%), dados fornecidos pelo Setor de Radioimunoensaio, referentes à variabilidade inter-ensaio (correspondente à maior variabilidade prevista ; coeficiente de variabilidade intra-ensaio para o PSA t \cong 3,8% e para o PSA L \cong 3,2%).

Os cálculos foram feitos utilizando-se o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 6.0, para Windows 98, contando com o apoio técnico de uma estatística (V.H.).

8. RESULTADOS:

A avaliação prospectiva de 237 homens, originários da campanha de rastreamento para o câncer de próstata intitulada *Quinzena da Próstata*, realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em outubro de 2000, com relação ao efeito do toque retal sobre o antígeno prostático específico sérico, permitiu-nos chegar aos seguintes resultados:

8.1. Perfil dos Pacientes Estudados (tabela 4):

Dos 237 pacientes do estudo, 233 apresentavam registro legível da data de nascimento.

A *média de idade* do grupo estudado foi de 61,5 anos (41 – 95 anos).

A *faixa etária* predominante foi a de 50 a 59 anos (89 pacientes, 37,5%).

A *etnia* prevalente foi a caucasiana (80%), seguida da mista (6,4%) e negra (5,6%).

Cento e quinze pacientes (48,5%) não referiam *sintomas urinários*. Dentre as queixas, as mais comuns foram:

- *Jato urinário fraco* (14,8%)
- *noctúria* (7,6%)
- *polaciúria* (6,3%) e
- *disúria* (5,1%).

O *tempo médio* entre o TR e coleta de sangue para a segunda dosagem do PSA foi de 84,98 minutos (dp = 61,6 minutos) e a *mediana* foi de 60 minutos (tabela 4). O tempo mínimo foi de 6 minutos e o máximo de 330 minutos.

8.2. Toque Retal:

O *volume médio* das próstatas ao TR foi de 30,6g (10 – 80g) e destas, 24(10,3%) apresentavam toque dito *alterado* (aumento da consistência, assimetria entre os lobos, irregularidades nos seus limites, nódulos).

8.3. Histopatologia:

Trinta e seis pacientes foram submetidos à biópsia prostática orientada por USTR(15,2%), tendo o estudo anatomopatológico demonstrado:

- *Hiperplasia prostática benigna* (HPB): 22 casos*

O Efeito do Toque Retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata

- *Adenocarcinoma(adenCa): 14 casos **
- *Prostatite crônica (PC): 7 casos**

- **Algumas peças exibiam mais de um achado histopatológico.*
- **As indicações para biópsia foram: toque retal anormal (sugestivo de neoplasia) e/ou PSA alterado(anexo 4).*
- **Alguns pacientes não realizaram a biópsia indicada (não concordaram com a indicação ou não compareceram no dia do procedimento).*

PERFIL DA AMOSTRA	
Média de idade (anos)	61,5 (41-95)
Etnias (%)	
Caucasiana	80
Mista	6,4
Negra	5,6
Outras	8,0
Queixas urinárias (%)	
Nenhuma	48,5
Jato fraco	14,8
Noctúria	7,6
Polaciúria	6,3
Disúria	5,1
Toque retal	
Tempo médio entre toques (min)	84,98 (dp=61,6)
Mediana de tempo entre toques (min)	60
Volume (g)	30,6 (10-80)
Alterado (n)	24 (10,3%)
Biópsias de próstata (n)	36
HPB	22
AdenoCa	14
Prostatite Crônica	7

Tabela 4 – Perfil da amostra estudada

8.4. Relações do PSA:

- Os valores de PSA encontrados na amostra de pacientes encontram-se sumarizados na tabela 5.

8.4.1. PSA total:

Na análise do *total da amostra*, os valores encontrados foram:

- A média dos PSAs pré-toque foi de 3,24 ng/ml (0,04 – 91,9 ng/ml), e corrigida pelo CV (6%), 3,20 ng/ml; a mediana foi de 1,30 ng/ml e com o CV, 1,38 ng/ml.
- A média dos PSAs pós-toque foi de 3,84 ng/ml (0,05 – 85,8 ng/ml) e utilizando-se o CV, 3,80 ng/ml ; a mediana foi de 1,80 ng/ml e, corrigida 1,79 ng/ml.

Analisando-se o *diferencial* entre os PSAs *pré* e *pós-toque retal* foram encontrados os seguintes resultados:

- *A média dos diferenciais dos PSAs pré e pós-toque foi de 0,59 ng/ml (IC95%: 0,75 a 0,45 ng/dl), e corrigida, 0,38 ng/ml (IC95%: 0,5 a 0,26 ng/ml), diferenças estatisticamente significativas (teste t ou Wilcoxon pareados, $p < 0,0001$).*

Analisando-se especificamente o *grupo que obteve aumento* do PSA t após o TR (n=192) encontrou-se:

- *A média de idade neste grupo foi de 61,7 anos(dp=9 anos) e a mediana de 60 anos (P25=55 e P75=69 anos), semelhante, portanto, ao total da amostra.*

- O percentual médio de aumento foi de 52%, equivalentes a 0,8ng/ml(dp= 70,4% ou $\pm 1,14$ ng/ml) e a mediana percentual de aumento foi de 26%(P25=9,27 e P75=64,4% ou 0,17 a 1,0 ng/ml), sendo os diferenciais mínimos de 0,01ng/ml(1,1%) e máximos de 9,3ng/ml(417,3%), teste *t* ou Wilcoxon, $p < 0,0001$.

8.4.2. PSA livre:

Obteve-se a dosagem do PSA L em 137 pacientes. Analisando-se o total da amostra, encontrou-se os seguintes resultados:

- A média dos PSAs L pré-toque foi de 0,71ng/ml (0,05 – 13,30 ng/ml) e, utilizando-se o CV (6,2%), 0,76 ng/ml; a mediana foi de 0,28 ng/ml e, com o CV, 0,30 ng/ml.
- A média dos PSAs L pós-toque foi de 1,48ng/ml (0,05 – 17,3 ng/ml), e corrigida pelo CV, 1,39 ng/ml; A mediana foi de 0,80 ng/ml, e utilizando-se o CV, 0,76 ng/ml.

Utilizando o cálculo dos *diferenciais* dos PSAs L pré e pós-toque retal encontrou-se:

- A média dos diferenciais foi de 0,76 (I.C 95%: 0,95 a 0,57 ng/dl), e corrigida foi de 0,64 (IC 95%: -0,80 a – 0,47 ng/dl), resultados estatisticamente significativos (teste *t* ou Wilcoxon pareados, $p < 0,0001$).

Analisando-se especificamente o grupo em que o PSA t aumentou (n=192), em 113 deles obteve-se a dosagem do PSA L, encontrando-se:

- O percentual médio de aumento foi de 295% equivalentes à um aumento de 0,9ng/ml(dp= 332,4% ou $\pm 1,17$ ng/ml) e a mediana percentual de aumento foi de 183,3%, equivalentes a um

aumento de 0,45ng/ml(P25= 79,6% e P75=420% ou 0,35 a 1,0ng/ml). A variação entre o PSA L pré e pós-toque foi de -25,81%(-0,24ng/ml) a 1810% (7,10ng/ml), teste t ou Wilcoxon, $p < 0,0001$.

	n	média	mediana	desvio padrão	P 25	P75	mínimo	máximo
PSA pré	237	3,24	1,30	7,24	0,64	2,90	0,04	91,90
PSA pós	237	3,84	1,80	7,19	0,96	3,70	0,05	85,80
PSA pré corrigido	237	3,33	1,38	7,00	0,65	3,07	0,04	86,40
PSA pós corrigido	237	3,71	1,79	7,37	0,92	3,67	0,05	90,95
PSA L pré	137	0,71	0,28	1,54	0,14	0,79	0,05	13,30
PSA L pós	137	1,48	0,80	2,24	0,48	1,50	0,05	17,30
PSA L pré corrigido	137	0,76	0,30	1,64	0,14	0,84	0,05	14,12
PSA L pós corrigido	137	1,39	0,76	2,12	0,46	1,41	0,05	16,23

Tabela 5 –Valores de PSA no grupo estudado(ng/ml).

8.5. Pontos de Corte do PSA:

8.5.1. Até 4,0ng/ml:

Utilizando o ponto de corte de 4,0 ng/ml(84), foram encontrados os seguintes resultados(tabela 6):

- PSA pré-toque alterado: 44 pacientes (18,6%).

- PSA pós-toque alterado: 51 pacientes (21,5%).

Assim sendo, 7 pacientes (2,9%) que apresentavam inicialmente o PSA t dentro do intervalo de normalidade, passaram a ter um PSA t alterado, considerando-se o ponto de corte padrão do método de dosagem empregado⁸⁶.

As diferenças foram estatisticamente significativas (teste t ou Wilcoxon, $p < 0.0001$).

8.5.2 Por faixa etária:

Utilizando pontos de corte de acordo com as diferentes faixas etárias segundo Oesterling e cols.⁴⁰, foram encontrados os seguintes resultados (tabela 6):

- PSA pré-toque alterado: 36 pacientes (15,2%).

- PSA pós-toque alterado: 44 pacientes (18,6%).

Encontrou-se assim que, utilizando-se pontos de corte de acordo com as diferentes faixas etárias, dos 237 pacientes do estudo, 8 deles (3,4%)* saíram do intervalo de normalidade para valores fora deste após o TR.

*As diferenças foram estatisticamente significativas (teste t ou Wilcoxon, $p < 0.0001$).

PSA ALTERADO	n
≤ 4 ng/ml	
Pré-toque	44 (18,6%)
Pós-toque	51 (21,5%) ♦
Faixa etária	
Pré-toque	36 (15,2%)
Pós-toque	44 (18,6%) ♦

♦ $p < 0,0001$

Tabela 6 – Alteração do PSA x tipo de ponto de corte.

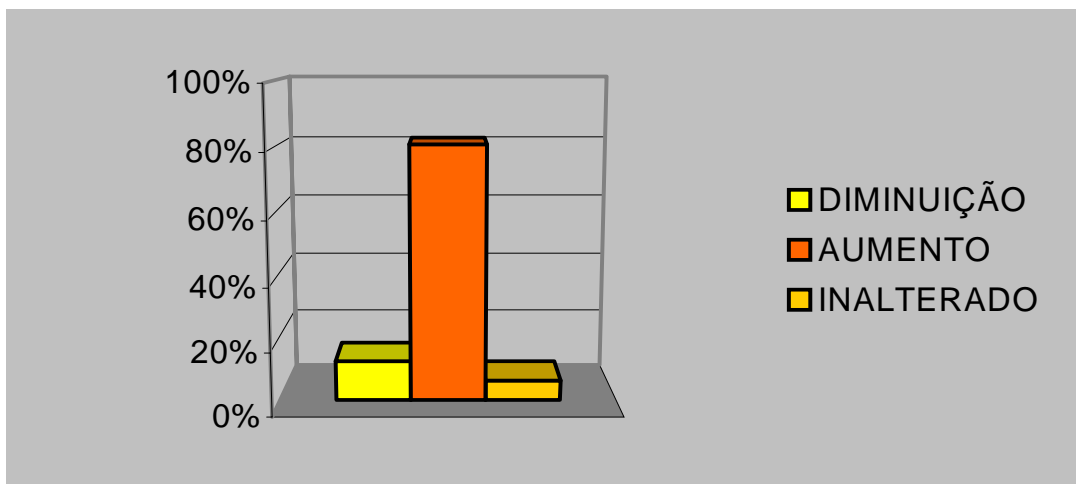
8.6 . Classificação dos Efeitos:

De acordo com o cálculo dos *diferenciais* dos PSAs pré e pós-toque retal, classificou-se os efeitos pelo tipo e pela magnitude:

8.6.1 Tipo de efeito:

De acordo com o *tipo* de efeito observado sobre a concentração do PSA total após o TR, classificou-se os pacientes em 3 grupos(esquema gráfico 1):

- O grupo em que o PSA *DIMINUIU* após o toque (PSA pré > PSA pós): 30 pacientes (12,7%).
- Grupo em que o PSA *AUMENTOU* após o toque (PSA pré < PSA pós): 192 pacientes (81%).
- Grupo em que o PSA *NÃO ALTEROU* após o toque (PSA pré = PSA pós): 15 pacientes (6,3%).



Esquema gráfico 1 - Tipo de Efeito.

8.6.2. Magnitude do efeito:

De acordo com a magnitude do efeito, classificou-se as alterações do PSA total em relação ao TR em:

- Alterações *muito significativas*: quando os valores encontrados foram *iguais ou superiores a 1 ng/ml*.
- Alterações *menos significativas*: quando os valores encontrados foram *inferiores a 1 ng/ml*.

Baseado nestes dados, constatou-se:

- Em 53 pacientes (22,4%) as diferenças foram *muito significativas, ou seja, o PSA pós-toque aumentou ao menos 1 ng/ml em relação ao PSA pré-toque em 52 destes (21,9% do total da amostra)*.
- O único paciente que apresentou uma diminuição do PSA em mais de 1ng/ml apresentava um PSA muito elevado (91,9ng/ml), tendo diminuído para 85,8ng/ml.
- *Considerando-se o grupo dos 192 pacientes em que foi observado um aumento do PSA pós-toque comparado ao pré-toque, em 52 pacientes, portanto 27,1% destes, houve aumentos muito significativos (≥ 1 ng/ml)*.
- O PSA médio pré-toque neste grupo foi de 5,27ng/ml (dp= 5,49ng/ml) e o mediano foi de 2,7ng/ml (P25=1,33 e P75=7,78ng/ml). O PSA mínimo neste grupo foi de 0,47ng/ml e o máximo de 19,8ng/ml.
- O PSA médio pós-toque neste grupo foi de 7,28ng/ml (dp= 6,22ng/ml) e o mediano foi de 4,3ng/ml (P25=2,73 e P75=10,7ng/ml). O PSA mínimo foi de 1,7ng/ml e o máximo de 27,0ng/ml.

- O diferencial médio dos PSA pré e pós-toque foi de 2,01ng/ml ($dp=1,61$) e o mediano foi de 1,45ng/ml ($P25=1,13$ e $P75= 2,3ng/ml$), sendo o valor mínimo de 1ng/ml e o máximo de 9,3ng/ml.

- Utilizando-se o CV (6%), o diferencial médio foi de 1,26ng/ml ($dp=1,43ng/ml$) e o mediano foi de 0,96ng/ml ($P25=0,7$ e $P75=1,28ng/ml$), sendo o valor mínimo de 0,6ng/ml e o máximo 8,0ng/ml.

8.7. Relação PSA livre / PSA total:

Utilizando-se a relação PSA L / PSA t, calculou-se:

8.7.1 Relações PSA L / PSA t:

Calculando-se as médias das relações dos PSAs L e t pré e pós-toque retal obteve-se:

- PSA L pré-toque/ PSA t pré-toque: 0,19.
- PSA L pós-toque / PSA t pós-toque: 0,34.
- PSA L *corrigido* pré-toque / PSA t *corrigido* pré-toque : 0,20.
- PSA L *corrigido* pós-toque / PSA t *corrigido* pós-toque: 0,34.

8.7.2. Diferenciais das médias das relações PSA L / PSA t:

Calculando-se as *diferenças* das médias das relações dos PSAs L e t [$(mPSA L \text{ pré} / mPSA t \text{ pré}) - (mPSA L \text{ pós} / mPSA t \text{ pós})$], encontrou-se o valor de 0,14 (IC 95%: 0,17 a 0,12), mesmo utilizando-se o CV (0,14 , IC 95%: 0,16 a 0,11) sendo as diferenças estatisticamente significativas (teste t ou Wilcoxon, $p<0,0001$), ou seja, a *relação PSA L / PSA t evidenciou aumentos de em torno de 0,14.*

8.8. Outras Variáveis Estudadas:

8.8.1. Intervalo de tempo entre o TR e o PSA pós-toque:

Dez pacientes não possuíam registro legível do horário do TR e/ou do PSA pós-toque. O tempo mínimo entre os exames foi de 6 minutos e o máximo de 330 minutos.

Estratificando-se o tempo em 5 intervalos de 30 minutos, chegou-se às seguintes conclusões:

- O grupo prevalente foi o de 31 a 60 minutos (84 pacientes, 35,4 %).
- Não houve diferença estatística entre as alterações nos níveis de PSA pós-toque e o tempo decorrido entre o TR e esta coleta (χ^2 , $p=0,38$).
- Classificando-se as alterações do PSA conforme a *magnitude* do efeito (diferenças $\geq 1\text{ng/ml}$ ou $<1\text{ ng/ml}$) e o tempo decorrido entre o TR e a coleta do PSA pós-toque, não foi encontrada significância estatística entre os grupos, ou seja, não houve um intervalo de tempo em que predominasse maiores alterações nos níveis de PSA (χ^2 , $p=0,6$). A tabela 7 ilustra as freqüências de aumento do PSA pós-toque em relação ao pré-toque estratificadas de acordo com a magnitude do efeito e intervalo de tempo.

Tempo TR e PSA pós	n	<1ng/ml	>= 1ng/ml
Até 30 min	28	20 (71,4%)	8 (28,6%)
31 a 60 min	69	53 (76,8%)	16 (23,2%)
61 a 90 min	24	19 (79,2%)	5 (20,8%)
91 a 120min	17	13 (76,5%)	4 (23,5%)
121min ou mais	46	30 (65,2%)	16 (34,8%)
Total:	184	135 (74,5%)	49 (26,6%)

Tabela 7 – Estratificação por tempo entre o TR e PSA pós-toque, no grupo de pacientes que apresentou aumento do PSA após o TR ($n = 192$, n válido = 184 pacientes).

8.8.2. Faixa Etária:

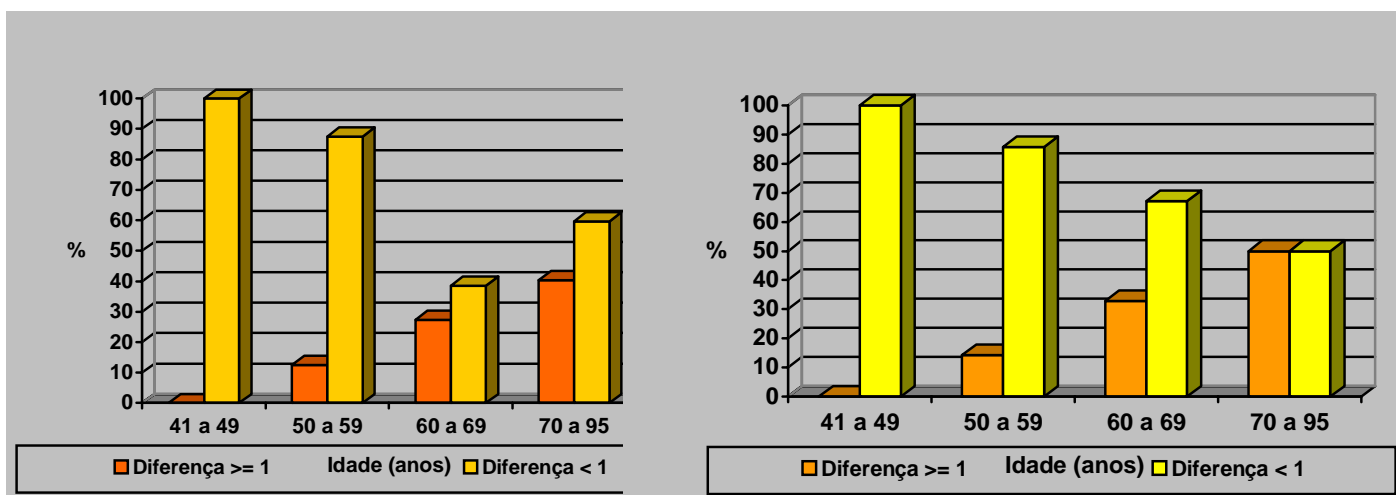
Dividindo-se os pacientes por faixas etárias, conforme sugerido por Oesterling e cols.⁴⁰ encontrou-se:

- Após a estratificação por idade, cruzou-se estes dados com a classificação do PSA conforme o tipo de efeito (PSA que *diminuiu*, *aumentou* ou que *não alterou* após o TR).
- *Analisando-se o resíduo ajustado, observou-se que na faixa etária de 41 a 49 anos ocorreu uma distribuição diferente das demais categorias, sugerindo que esta faixa etária apresente menor variação do PSA com o toque retal (χ^2 , $p < 0,05$).*
- *Correlacionando-se, ainda, a idade do paciente com a magnitude do efeito do TR sobre o PSA na categoria muito significativo (alterações $PSA \geq 1$ ng/ml), observou-se que, quanto maior a faixa etária, maior foi a ocorrência de aumentos significativos no PSA pós-toque (χ^2 , $p < 0,0001$), esquemas 2 e 3.*

Esquemas gráficos 2 e 3: No primeiro, a magnitude do efeito na amostra (n=237).

No segundo, no grupo em que o PSA aumentou (n=192)

O Efeito do Toque Retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata



8.8.3. Volume prostático:

- Analisando-se especificamente o grupo dos 192 pacientes em que ocorreu aumento do PSA pós-toque, em 187 encontrou-se um registro adequado quanto ao volume prostático.

Dividiu-se os pacientes em 2 grupos, de acordo com o volume prostático, inferido através do TR: próstatas menores ou maiores ou iguais a 40g , tendo-se encontrado:

- Destes, 146 (78%), apresentavam volume < 40g, enquanto que 41 (22%) apresentavam volume \geq 40 g.

- Considerando-se os aumentos mais significativos de PSA (≥ 1 ng/ml), o grupo com próstatas maiores exibiu maior percentual de aumentos nesta proporção (46,3% contra 21,9% do grupo com próstatas menores). Este achado apresentou significância estatística (χ^2 , $p < 0,05$).

8.8.4. Toque retal alterado:

- Baseado no registro de dados, dos 192 pacientes em que o PSA aumentou após o toque retal, 188 possuíam um registro gráfico adequado em relação aos achados do TR.

- Dos 20 pacientes em que o toque retal fora considerado alterado, 10 deles (50%) apresentavam elevações do PSA pós-toque ≥ 1 ng/ml, enquanto que nos 168 em que o toque foi considerado normal, 42 (25%) tinham elevações desta magnitude, existindo significância estatística (χ^2 com correção de Yates, $p = 0,036$).

8.8.5. Presença de sulco mediano na próstata:

- Dos 192 pacientes em que o PSA pós-toque aumentou comparado ao PSA pré-toque, obteve-se um adequado registro da presença ou não de sulco mediano prostático em 183 pacientes.

- Em 22 pacientes (12%) o sulco mediano estava ausente ao TR sendo que, destes, 9 (40,9%), apresentaram aumentos iguais ou superiores a 1 ng/ml no PSA pós-toque comparando-se aos 40 (24,8%) dos 161 pacientes que apresentavam sulco palpável. Entretanto, não houve significância estatística entre os dois grupos (χ^2 com correção de Yates, $p = 0,2$).

8.8.6. Indicação para biópsia prostática:

- Estudando-se o grupo dos 192 pacientes em que houve aumento do PSA após o TR, observou-se que 31 deles(16,1%) foram à biópsia prostática orientada por USTR. *Destes, 17 (54,8%) apresentavam elevações do PSA pós-toque ≥ 1 ng/ml (muito significativas), enquanto que no grupo em que a biópsia não foi indicada (161 pacientes), 35 demonstravam aumentos superiores ou iguais a 1 ng/ml (21,7%).* Este achado foi estatisticamente significativo (χ^2 com correção de Yates, $p < 0,0001$).

8.8.7. Achados anatomopatológicos:

8.8.7.1. Adenocarcinoma:

Considerando-se diagnósticos anatomopatológicos à biópsia, dividiu-se inicialmente os pacientes em dois grupos:

- Com diagnóstico *de adenoCa* (14 pacientes) – 38,8%.
- Sem diagnóstico *de adenoCa* (22 pacientes) – 61,1%.

Analisando-se os aumentos nas concentrações de PSA pós-toque observou-se que 42,8% (6 pacientes) dos que tinham um diagnóstico positivo para adenoCa, demonstraram aumentos iguais ou superiores a 1 ng/ml, ao passo que 50% (11 pacientes) dos que não tinham adenoCa à biópsia demonstraram este fato. *Esta diferença não foi estatisticamente significativa* (χ^2 com correção de Yates, $p=0,6$).

8.8.7.2. Hiperplasia benigna:

Analisando-se o grupo com HPB, também *não houve diferença estatística entre os grupos com e sem HPB*, seja com diferenças ≥ 1 ng/ml ou inferiores a esta (χ^2 , $p > 0,05$).

8.8.7.3. Prostatite crônica:

Quando se analisa, entretanto, o achado de PC, encontrou-se:

- *Dos 7 pacientes que exibiam este achado à biópsia, 5 deles (71,4%) apresentaram aumentos iguais ou superiores a 1 ng/ml no PSA pós-toque, comparados a 50% (12 de 24 pacientes) dos que não se evidenciou este diagnóstico histopatológico. Esta diferença obteve significância estatística (teste Exato de Fisher, $p = 0,04$).*

No *anexo 7* encontramos uma síntese dos principais dados, incluindo os PSAs pré e pós-toque individuais, encontrados na amostra (*Quinzena da Próstata 2000*).

9. DISCUSSÃO:

Não é difícil imaginar que manipulações sobre a próstata sejam capazes de produzir aumentos nos níveis séricos do PSA, já que esta glicoproteína é ali produzida, e somente barreiras microscópicas a separam da circulação sistêmica. Todavia, saber-se ao certo quais seriam os tipos de manipulações capazes de provocar alterações sobre estes mecanismos de contenção – que, em

condições normais, são tão eficazes a ponto de tornar a concentração sérica do PSA infinitamente inferior à encontrada no sêmen - não é, sem dúvida, uma tarefa simples.

Assim, o efeito produzido por certos tipos de manipulações mais suaves, como é o caso do TR, não é isento de questionamentos; há quem o considere ^{17,50-56} mas também quem o questione ou mesmo negue a sua influência^{46,57-64}.

Consta inclusive no I *Consenso Brasileiro: Câncer de Próstata* - editado em 1998 pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) - baseado sobretudo nos estudos de Deliveliotis e cols.⁶¹, que *o exame digital retal da próstata para diagnóstico não afeta o nível do PSA*⁷³.

Os demais trabalhos relacionados ao tema são bastante heterogêneos. Seja quanto à população estudada e a seleção de pacientes ou quanto ao tipo de delineamento, testes utilizados e o tempo decorrido entre o TR e a nova dosagem do PSA. Devido a isto, a sua validade externa sempre pode ser questionada.

Outro aspecto diz respeito à metodologia da realização do TR em si. Mesmo que este seja um exame convencional e importante na avaliação prostática, não existe exatamente uma padronização que possa ser aplicada por todos. Dentre os fatores mais relevantes da questão está a impossibilidade de realizar-se uma mensuração da tensão digital aplicada pelo examinador, seja ele urologista ou não. Qual seria o tipo de TR ideal, quanto ao tempo e tipo de tensão aplicados, que ocasionaria um mínimo de desconforto ao paciente mas que, ao mesmo tempo, fornecesse o máximo de informações? O que seria, exatamente, um toque retal 'cuidadoso' ou 'minucioso'? Quais seriam as repercussões que as diferenças interpessoais ocasionariam em termos de PSA? E, em quanto tempo, já seriam perceptíveis a ponto de ocasionar modificações em sua dosagem?

Outro questionamento diz respeito, ainda, às alterações patológicas da próstata. Seriam algumas doenças e/ou alterações locais capazes de produzir uma maior liberação de PSA para a corrente sangüínea quando esta fosse manipulada? Os mecanismos de barreira (células basais,

membrana basal dos ácinos, estroma prostático, células endoteliais e membrana basal do endotélio capilar) estariam tão mais frágeis a ponto de produzir efeitos perceptíveis nestas circunstâncias? E quanto ao processo de envelhecimento?

Oesterling e cols., em sua análise sobre a influência da idade nas cifras do PSA⁴⁰, apresentaram-nos algumas hipóteses para justificar as alterações nas dosagens séricas do PSA decorrentes do processo de envelhecimento, dentre as quais: o maior volume prostático; a prevalência de alterações patológicas benignas ou malignas e também uma possível maior fragilidade no sistema de barreiras já mencionados, tornando a próstata mais “leaky” ou seja, mais ‘vazante’ à passagem do PSA para a circulação sangüínea. Como isto afetaria a dosagem do PSA após os vários tipos de manipulações prostáticas também não foi definido.

Baseados nestes questionamentos e na observação pessoal da autora (KMJA), decidiu-se conduzir um estudo piloto durante a *Quinzena da Próstata* de 1999: avaliou-se aleatoriamente 167 indivíduos, dosando-se o PSA t antes e depois do TR. Naquela ocasião evidenciou-se que, dentro das circunstâncias apresentadas, o PSA pós-toque aumentara significativamente na grande maioria dos pacientes (anexo 6). Estes achados motivaram-nos a prosseguir o estudo no ano seguinte, sobretudo pelo fato que, como já foi dito anteriormente, coletava-se o PSA *após* o TR: dele dependeria, portanto, as demais decisões que seriam tomadas em relação à conduta com os pacientes.

9.1. Amostragem:

Neste estudo, avaliou-se 237 pacientes, com idades entre 41 e 95 anos ($m=61,5$ anos), predominando, porém, a faixa etária de 50 a 59 anos (89 pacientes, 37,5%).

A etnia predominante foi a caucasiana(80%) muito provavelmente influenciada pela colonização e formação étnica local.

Nesta amostragem, cerca da metade dos pacientes(48,5%), procuraram o atendimento apenas com a intenção de rastreamento para o câncer de próstata, pois não referiam queixas urológicas. Este significativo percentual de indivíduos assintomáticos talvez reflita o impacto positivo exercido pelas inúmeras campanhas de informação e conscientização, a respeito do câncer de próstata, que temos verificado nos últimos anos.

Dentre as queixas urológicas, a mais comum foi o jato fraco, seguida de noctúria e polaciúria, que expressam a prevalência dos sintomas relacionados às doenças prostáticas, sobretudo à HPB, nesta faixa etária.

Quanto ao *n* da amostra, o número de 237 pacientes pareceu-nos bem expressivo. A maior parte dos estudos na literatura, apresentam uma casuística bastante inferior. Dentre os principais: Stamey e cols.: 60 pacientes¹⁷; Brawer e cols.: 26 pacientes⁵⁷; Yuan e cols.: 43 pacientes⁴⁶; Lechevalier e cols.:91 pacientes⁵⁴; Collins e cols.:36 pacientes⁵²; Klomp e cols. 111 pacientes⁵⁵; Deliveliotis e cols.: 53 pacientes⁶¹; Nord e cols. 56 pacientes⁵⁸; Puyol Pallas e cols. 50 pacientes⁶²; Chybowski e cols. :71 pacientes⁵⁹.

9.2. Tempo entre o TR e o PSA pós-toque:

O tempo médio foi de 84,98 minutos e a mediana de 60 minutos. A explicação para o tempo relativamente longo - a exemplo do que já ocorrera anteriormente em outras *Quinzenas da Próstata* – se baseia no tipo de estrutura e de recursos disponíveis nestas campanhas: os coletores de sangue não são profissionais especializados, o número de urofluxômetros ainda é proporcionalmente escasso para atender à demanda e as características miccionais de um número significativo de pacientes, acabam interferindo no tempo de realização das etapas subsequentes.

9.3. Toque Retal:

O TR foi realizado, a exemplo dos anos anteriores, pelos residentes do Serviço de Urologia do HCPA, treinados para tal durante a sua residência médica. Não havia qualquer vínculo dos mesmos com o estudo e tampouco foi alterada a rotina do exame em si, com exceção de que o horário do TR deveria ser registrado. Pareceu-nos adequado manter os residentes como examinadores. Não somente porque já fazia parte da rotina das *Quinzenas*, mas também porque pareceu-nos mais imparcial realizarmos a análise do efeito do TR realizado por urologistas não pertencentes ao estudo. Como já foi dito, os pacientes que necessitaram de um TR complementar por qualquer motivo, foram excluídos, a fim de evitar-se um possível viés relacionado com uma manipulação prostática extra.

Sendo o volume médio das próstatas de 30,6 g, infere-se que a incidência da HPB clínica seja inferior àquela encontrada histopatologicamente, conforme a literatura já havia sugerido(76,94). Do grupo que apresentou elevação do PSA após o TR, 78% tinham próstatas menores do que 40 gramas, sendo semelhante ao encontrado nos grupos que diminuíram ou tiveram inalterados o PSA. Todavia, embora o volume não parecesse influenciar diretamente na possibilidade de ocorrer ou não um aumento do PSA após o TR, aparentemente o grupo com próstatas maiores exibiu maiores aumentos (houve maior proporção de indivíduos com aumentos ≥ 1 ng/ml no grupo com próstatas ≥ 40 gramas). Este achado já havia sido sugerido por Stamey e cols., em 1987, de que a HPB implicaria em elevações mais significativas no PSA pós-TR.¹⁷

Encontrou-se alteração no TR - que sugerisse neoplasia - em 20 pacientes, tendo 10 deles apresentado elevações no PSA pós-toque muito significativas (≥ 1 ng/ml). Isto sugere que o encontro de alterações prostáticas ao TR, independentemente da causa, possa provocar elevações maiores do PSA se este for dosado após o mesmo. As justificativas seriam, ao nosso ver, além da potencial

influência da doença que ocasionou a alteração, uma possível maior manipulação da próstata, com o intuito de confirmar-se os achados.

O único paciente que apresentou uma diminuição do PSA em mais de 1ng/ml apresentava um PSA muito elevado (91,9ng/ml, tendo diminuído para 85,8ng/ml), o que é de significado clínico duvidoso, e talvez seja decorrente de alguma variabilidade própria do método⁸⁸ ou, mesmo, biológica do indivíduo⁵³. Todos os demais pacientes (total de 30 pacientes, 12,7%) que demonstraram diminuições do PSA neste estudo, apresentaram diminuições menores. No estudo piloto (anexo 6), houve alguns pacientes que apresentaram diminuições maiores, mas não havia, naquele estudo, nenhum controle com relação ao tipo de amostragem ou mesmo com relação ao número de toques realizados, presença ou não de doenças prostáticas, farmacoterapia, etc., dificultando, pois, a interpretação destes resultados.

9.4. Histopatologia:

Dos 36 pacientes (15,2%) que foram submetidos à biópsia prostática orientada por USTR, houve comprovação de adenoCa em 14 deles (38,8%), correspondendo a 5,9% do total da amostra de 237 pacientes. Nas análises estatísticas não se verificou, contudo, que os indivíduos com neoplasia demonstrassem um comportamento diferenciado dos de HPB em relação ao aumento do PSA após o TR, ou seja, que estivessem mais predispostos a apresentarem aumentos mais significativos destas concentrações. Tampouco o grupo com HPB demonstrou maiores aumentos no PSA. Entretanto, apesar do pequeno número de casos (7 casos), o grupo com PC pareceu alterar mais significativamente a dosagem desta enzima após o TR.

9.5. Média e Mediana dos PSAs:

Analisando-se a média, mas sobretudo a mediana - as variáveis eram bastante assimétricas - dos PSAs *t pré-toque*($m=3,24\text{ng/ml}$; $md=1,30\text{ng/ml}$), evidenciou-se que a grande maioria dos indivíduos encontrava-se dentro do intervalo de normalidade para o exame, o que era esperado - sobretudo em se tratando de um rastreamento populacional para o câncer de próstata onde houve a participação de um número muito expressivo de indivíduos assintomáticos.

Ao analisar-se a mediana dos PSAs *pós-toque*($1,80\text{ng/ml}$), mesmo utilizando-se o fator de correção (CV=6%; $1,79\text{ng/ml}$), observou-se uma nítida elevação destes em relação aos *pré-toque*($m=0,59\text{ng/ml}$, $p<0,0001$). Ainda que, à primeira vista, pudessem parecer de limitado significado clínico, é importante ressaltar-se que a grande maioria dos pacientes (192 indivíduos, 81%), apresentou aumentos do PSA *pós-toque*, valores que oscilaram de 0,01 a $9,3\text{ng/ml}$. Este valores significaram aumentos percentuais médios de 52% ou medianos de 26%.

O PSA L, apesar de não ter sido coletado em todos os pacientes, sofreu aumentos percentuais ainda mais significativos, apresentando uma mediana percentual de 183,3% (P25=79,6% e P75=420%) e variações séricas diferenciais entre 0,24 a $7,10\text{ng/ml}$. Vale ressaltar que mesmo entre os indivíduos que aparentemente não obtiveram variação significativa das concentrações do PSA, muitos deles apresentaram aumentos do PSA L o que ocasionaria alguma modificação, portanto, na relação PSA L / PSA *t* quando esta fosse utilizada(anexo 7).

Por fim, o PSA L pareceu-nos ser a principal fração a contribuir com as elevações do PSA *t* logo após as manipulações prostáticas, o que já havia sido sugerido por outros autores^{52,53}.

9.6. Impacto das Alterações do PSA:

Diversos foram os impactos potenciais, em relação ao aumento das cifras do PSA após o TR, sugeridos pelo estudo, seja no prejuízo potencial de uma utilização futura do PSA t e PSA L de outras formas (relação PSA L / PSA t, PSAD,PSAZT e PSAV, por exemplo); no número de pacientes que deixaram de estar dentro do intervalo dito de normalidade para valores fora deste, seja pelo estigma psicológico ocasionado por um PSA anormal ou pelo sofrimento e riscos adicionais pela necessidade de realização de exames complementares como a USTR com biópsia ou mesmo pelo investimento financeiro e mobilização de uma equipe especializada para a continuidade da investigação.

Nesta amostra, os que saíram do intervalo de normalidade foram em torno de 3%, seja utilizando o ponto de corte de 4,0 ng/ml (7 pacientes) ou o PSAid (8 pacientes),

Além do mais, de acordo com os nossos resultados, 81% dos pacientes apresentaram um aumento do PSA pós-toque quando comparados ao pré-toque o que, por si só, já nos parece suficiente para se concluir que o TR ocasiona de fato algum tipo de aumento nas concentrações séricas do PSA, na grande maioria dos pacientes. Além do mais, mesmo que para alguns pacientes este aumento não fosse significativo em termos de modificar a sua conduta urológica, o resultado também não seria fidedigno a ponto de poder ser comparado com exames futuros, sendo ou não coletados sob os mesmo moldes e circunstâncias.

Ressaltamos ainda que, neste grupo que experimentou o aumento do PSA, 27,1% obtiveram aumentos bastante nítidos, mesmo sem a utilização de testes estatísticos (≥ 1 ng/ml), sendo que, do total de pacientes, correspondeu a 21,9% ou seja, *mais de 1/5 da amostra*.

Em relação à idade, um dos aspectos interessantes levantados pelo presente estudo, foi o de estabelecer uma correlação entre o processo de envelhecimento e um potencial maior efeito do TR sobre as concentrações séricas do PSA. Houve uma forte evidência de que os indivíduos mais jovens(40 a 49 anos) apresentariam uma discreta alteração nos níveis de PSA coletado após o TR,

enquanto que, os mais velhos, demonstrariam aumentos progressivamente maiores e significativos, proporcionais ao aumento da faixa etária. Acreditamos que uma das principais explicações para estes achados seja a maior fragilidade do sistema de barreiras 'anti-vazamento' do PSA, associada ao processo de envelhecimento, conforme já comentado anteriormente, mais do que propriamente a presença ou não de patologias subjacentes como o adenoCa - ao menos, entre aqueles que foram à biópsia, não se evidenciou uma maior prevalência de aumentos nos que tiveram este diagnóstico.

9.7. Alguns Estudos:

A discussão com relação aos efeitos das manipulações prostáticas e suas enzimas é bastante antiga e remonta aos primórdios do uso da PAP no diagnóstico do câncer de próstata. Trabalhos de 1949, de Hock e Tessier, já demonstravam elevações na dosagem da PAP após a massagem prostática³⁰, inferindo-se que também o TR poderia ocasionar efeitos semelhantes. Estudos posteriores, contudo, em que foi realizado o TR, seguido da dosagem desta enzima, demonstraram-se contraditórios, muito embora a metodologia utilizada em cada estudo fosse bastante diversificada, dificultando as interpretações^{29,89,90,91}. A tendência, contudo, foi de se considerar o efeito do TR, eliminando-se as possibilidades de falsos resultados, através de uma dosagem de PAP prévia ao TR ou mais de 24 horas após este – a meia-vida da PAP é bastante curta, em torno de 0,5 a 2,5 horas^{in:59}. Chybowski⁵⁹, porém, teorizou que as elevações da PAP poderiam não ser devidas à manipulação da próstata em si mas, sim, à manipulação do reto e dos tecidos peri-prostáticos. Segundo ele, como a PAP também é produzida por outros tecidos corporais, o aumento observado poderia ser devido a outras isoenzimas, e não às produzidas pela próstata.

Com relação aos estudos sobre o PSA também ocorre o mesmo: existem casuísticas e metodologias muito variadas. A transposição dos achados para diferentes realidades, portanto, é duvidosa

Como por exemplo, a grande maioria dos autores utilizou o método imunorradiométrico *Tandem-R®* (*Hybritech, CA*) para a dosagem do PSA. Embora este aja por meio de anticorpos monoclonais e, por isto, guarde muitas semelhanças com o método utilizado no nosso trabalho (*IMMULITE®*), não encontramos estudos comparativos entre os dois métodos.

Analisando-se alguns dos principais estudos sobre o assunto, selecionamos os seguintes:

Stamey e cols.¹⁷, estudaram o efeito do 'TR mais vigoroso que o TR padrão' em um grupo de 60 pacientes, coletando o PSA e PAP, 1 minuto após este. Encontraram em ambas as enzimas um aumento médio na concentração do PSA após o TR, de 1,5 a 2x o basal ($p < 0,05$). Este efeito foi mais acentuado nos indivíduos com evidências clínicas de HPB. Concluíram que o TR ocasiona uma elevação significativa nas cifras do PSA. As críticas se relacionaram, primeiramente, ao fato de que o TR fora 'mais vigoroso que o padrão' e, também ao fato de ter-se utilizado o método policlonal de Yang, o qual reconhece várias epítopes moleculares do PSA, sendo muito mais sensível que o monoclonal, hoje amplamente utilizado.

Brawer e cols.⁵⁷, avaliaram o efeito do TR sobre o PSA em 26 pacientes, nove dos quais portadores de adenoCa de próstata, sendo as amostras coletadas imediatamente e 30 min após o TR. A conclusão foi de que o TR não ocasionaria nenhum efeito sobre os níveis séricos de PSA. Entretanto, uma crítica possível a este estudo, além da pequena amostra, foi o curto intervalo de tempo em que se obteve as dosagens, já que espera-se que o PSA necessite algum tempo para atravessar todas as barreiras antes que possa atingir a circulação sanguínea.

O estudo de Deliveliotis e cols. da Universidade de Atenas, Grécia⁶¹ - que serviu de base para o *I Consenso Brasileiro: Câncer de Próstata* - mediu o PSA antes, 5 minutos e 24 horas após o TR em 53 pacientes, utilizando o método *Hybritech-Tandem-R®*. Neste estudo, apenas 4(7,5%) dos pacientes tiveram aumentos desta enzima 5 minutos após o TR, todos retornando aos valores basais após 24 horas. Os autores não encontraram relevância clínica nestas alterações. Entretanto, as

principais críticas seriam, além do pequeno número de pacientes, o tempo bastante curto na obtenção da segunda amostra de PSA, o que não se aplicaria à realidade de muitas campanhas, inclusive à da *Quinzena da Próstata* - onde este tempo oscilava normalmente entre 10 minutos a 4 horas. Outro questionamento diz respeito ao toque retal, em si: no artigo não está claro quem e como foram realizados os TRs. Infere-se, entretanto, que tenha sido os próprios autores. Se este fato poderia, ou não, ter influenciado os resultados, também é questionável.

Chybowski e cols. (*Hybritech-Tandem-R®*) estudaram um grupo de 143 pacientes divididos em um grupo de estudo e outro de controle⁵⁹. Os TRs foram realizados pelos autores, referindo ter sido os mesmos “vigorosos e meticulosos, portanto com o seu efeito ao máximo”. Os PSAs pós-TR foram coletados 2 e 30 horas após. O aumento médio do PSA pós-toque no grupo de estudo foi de 0,4 ng/ml e, no grupo controle, de 0,1 ng/ml ($p < 0,0001$). Entretanto, os autores julgaram os achados irrelevantes do ponto de vista clínico, inclusive aconselhando que se utilize o PSA após o TR, “tendo a confiança de que o seu resultado não estaria comprometido”.

Puyol Pallas e cols.⁶² estudaram 83 homens que consultaram por prostatismo, dividindo-os aleatoriamente em dois grupos, um de estudo e um de controle (42 no grupo de estudo e 41 no de controle). Foi utilizado o método *Hybritech-Tandem-PSA®*, sendo o PSA dosado antes e 24 horas após o TR. Este estudo demonstrou um aumento estatisticamente significativo do PSA após o TR – em torno de 0,84 ng/ml ($p < 0,05$). Os autores julgaram estas cifras irrelevantes do ponto de vista clínico. Contudo, a conclusão dos autores foi bastante contestada no comentário editorial, principalmente por que 17 % destes pacientes saíram do intervalo de normalidade do PSA (0 - 4 ng/ml).

A maior casuística encontrada foi a de Crawford e cols.⁶⁰, Um total de 2754 pacientes foram analisados, dosando-se o PSA (*Hybritech-Tandem-PSA®*) antes e 5 a 20 minutos após, não

encontrando relevância clínica, já que somente os pacientes com PSA > 10ng/ml evidenciaram aumentos estatisticamente significativos.

Um estudo importante diz respeito às variações biológicas do PSA observada em cada indivíduo. Ornstein e cols.⁵³, estudando 93 pacientes e tendo dosado neles o PSA t e L 1 e 24 horas após o TR (*Tandem-E®* para o PSA t e *Tandem-R®* para o PSA L), observou que em 31% dos pacientes para o PSA t e em 48% para a dosagem do PSA L, ocorreram aumentos além da variação biológica.

O único trabalho encontrado em que foi utilizado o método *IMMULITE®* para dosagem do PSA foi o de Rodriguez-Rubio e cols.⁵⁶. Neste estudo comparou-se dois métodos de dosagem do PSA (*Cobas Core-PSA®* para o PSA t e *IMMULITE®* para o PSA t e L). Ambos os testes evidenciaram aumentos significativos após o TR (e cistoscopia flexível), apesar de que com o método *Cobas Core-PSA®* os aumentos foram muito maiores. O PSA L (*IMMULITE®*), entretanto, sofreu aumentos ainda mais significativos. A relação PSAL/PSAt não demonstrou alterações no *Cobas Core-PSA®*, enquanto que no método *IMMULITE®* ela revelou importante elevação. Os autores concluíram que o efeito do TR e da cistoscopia flexível é diferentemente dependente do método de dosagem utilizado. Aconselham, portanto, que a coleta sempre preceda qualquer tipo de manipulação prostática, independentemente de qual das formas moleculares do PSA se pretenda dosar.

Por fim, embora o objetivo deste estudo não seja o de estabelecer um intervalo de tempo seguro em que não ocorreria mais a interferência do TR sobre os níveis do PSA, baseado em outros estudos, recomendamos que se aguarde ao menos 24 a 48 horas após o mesmo para a dosagem do PSA, caso não seja possível realizá-la previamente a este^{53,71}.

9.8. Sinopse:

O TR é costumeiramente realizado na mesma visita urológica em que se solicita a dosagem do PSA. Muitos serviços, inclusive, oportunizam a coleta deste exame logo após o TR, já que não é necessário o jejum. Em nossas campanhas de rastreamento ocorria o mesmo: o paciente era conduzido à anamnese e ao exame físico urológicos e então coletava-se a amostra de sangue para a dosagem do PSA.

No nosso estudo, todavia, (utilizando um método enzimático de imunoquimiluminescência), verificamos que o TR produziu alterações significativas na dosagem sérica do PSA total e, sobretudo, na sua fração livre. Os efeitos ocorreram, seja em termos percentuais (81% dos pacientes experimentaram algum tipo de elevação) ou numéricos (cerca de 1/5 dos pacientes obtiveram aumentos iguais ou superiores a 1ng/ml), ou mesmo em relação ao impacto que esta elevação ocasionou sobre os pacientes que saíram da faixa de normalidade (cerca de 3%), ou simplesmente por terem alterado a perspectiva da utilização futura do seu PSA dentro de outros parâmetros (como a relação PSA_t / PSA_L, PSA_D, PSA_{ZT} e PSA_V).

Estudamos alguns fatores que pudessem influenciar estes achados. A faixa etária foi um dos mais significativos, demonstrando-se elevações crescentes nas dosagens do PSA pós-toque relacionadas ao aumento da faixa etária.

Outros fatores que também apresentaram aparente correlação com os aumentos mais significativos nas concentrações séricas desta enzima após o TR foram: volume prostático (próstatas mais ≥ 40 g tiveram maiores aumentos), toque retal alterado (toques retais com achados sugestivos de neoplasia, independente da etiologia), indicação para biópsia (os pacientes que tiveram indicação para biópsia prostática por qualquer motivo) e a prostatite crônica (como achado histopatológico).

Aconselhamos pois que, em campanhas de rastreamento e em outros contextos relacionáveis a este, o PSA seja coletado *previamente* ao TR, a fim de evitar-se a utilização de resultados iatrogenicamente modificados.

10. CONCLUSÕES:

Utilizando-se um método de imunoquimiluminescência para a dosagem do PSA total e de sua fração livre pré e pós-toque retal, no contexto de uma campanha para rastreamento do câncer de próstata, constatou-se:

- Existiu variação significativa na dosagem do PSA total e de sua fração livre após o toque retal na grande maioria dos pacientes;
- Cerca de 81% dos pacientes apresentaram elevações nas dosagens do PSA total pós-toque ;
- Em todas as faixas etárias verificou-se aumentos do PSA após o TR;
- Cerca de 1/5 dos indivíduos expressaram aumentos iguais ou superiores a 1ng/ml;
- A mediana percentual de aumento do PSA total foi de 26%(mínimo de 1,1% e máximo de 417,2%), e a do PSA livre 183,3%(mínimo de -25,8% e máximo de 1810%);
- Os valores absolutos de aumento para o PSA total variaram de 0,01 a 9,3ng/ml;
- Os valores absolutos de aumento para o PSA livre variaram de 0,24 a 7,10ng/ml;
- O PSA L foi o principal responsável pelo aumento do PSA t após o TR;
- A relação PSA L / PSA t sofreu importante alteração, tendo uma elevação média de 0,14ng/ml;

O Efeito do Toque Retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata

- Dentre os fatores estudados, a idade foi um dos principais fatores correlacionados com os maiores aumentos do PSA após o TR (diretamente proporcional ao aumento das faixas etárias).
- O intervalo de tempo entre o toque retal e a coleta do PSA (variação de 6 a 330 minutos) não interferiu significativamente nos resultados.
- Próstatas mais volumosas ($\geq 40g$) bem como aquelas que apresentavam alterações sugestivas de neoplasia (toque retal alterado) expressaram maiores elevações do PSA.
- A indicação de biópsia prostática, independente do motivo, correlacionou-se com um maior aumento do PSA pós-toque.
- Dentre os achados histopatológicos (adenoCa, HPB e prostatite crônica), somente a prostatite crônica demonstrou alguma correlação com as elevações do PSA.
- A confiabilidade da utilização do PSA e de seus parâmetros é prejudicada se a coleta for realizada após o TR, em campanhas de rastreamento ou em outras situações clínicas equivalentes.

12. BIBLIOGRAFIA:

1. Culkin DJ, Agha AH. Localized Prostate Cancer: an update. Hospital Medicine 1997;33(5):25-26,29-36,45, Quadrant HealthCom, Inc., Oklahoma, USA. (<http://www.medscape.com/server-java/search>).

2. Penson DF. Update on the epidemiology and natural history of prostate cancer. American Urological Association 95th Annual Meeting, Atlanta, Georgia, 2000 (<http://www.medscape.com/server-java/search>).
3. Carter B, Pearson J, Metter E, Brant L, Chant D, Andrs R, Fozard J, Walsh P. Longitudinal evaluation of PSA levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992; 267: 2215-2220.
4. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. Int J Cancer 1984; 33: 223 –230.
5. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate; epidemiology and aetiology. Br J Urol 1987; 59: 493 – 502.
6. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur Urol 1999; 35: 377-387.
7. Silva EA, Ekran S, Zlotta Ar, Schulman CC. Câncer de próstata: nutrição e quimioprevenção. Braz J Urol 1999; 25: 320-331.
8. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. Cancer 1992; 70: 2861-2869.
9. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 3367 – 3371.
10. Vogelzang NJ – Writer: Plante ML. Prostate cancer: new insights into old issues? American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting Day 3, May 22, 2000 (<http://www.medscape.com/server-java/search>).
11. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. J Urol 1990; 143: 742 – 746.

12. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145 :907-923.
13. Brawer MK, Kirby R. Prostate Specific Antigen, 2nd edition, 1999; Health Press Limited, UK, pgs. 5-90.
14. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
15. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela LA, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM. Quantitation of PSA in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980; 40:46-58.
16. Myrtle JF, Klimley PG, Ivor LP, Brun JF. Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer. *Adv Cancer Diag*, 1986;14.
17. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317:909-916.
18. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ, Petros JA. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1156-1161.
19. Babaian RJ, Mettlin C, Kane R, Murphy G, Lee F, Drago J, Chesley A. et al. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography: findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1992;69(5):1195-1200.
20. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BI, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison

of DRE and serum PSA in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151:1283-1290.

21. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through PSA-based screening. *JAMA* 1993; 270(8):948-954.
22. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Increased specificity of PSA screening through measurement of percent-free PSA in serum. *J Urol* 1995 a; 153:312 A.
23. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr. Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. *J Urol* 1988; 139:758-761.
24. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 152: 1520-1525.
25. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry, WJ, Igel TD, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146-1152.
26. Slavin KM, Otori M, Dilliogluligil O, Sacardino, PT. Screening for prostate cancer: an analysis of the early experience. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 134-147.
27. Kirby RS. Kirby MG, Feneley MR, McNicholas T, McLeans A, Webb JAW. Screening for carcinoma of the prostate: a GP based study. *Br J Urol* 1994; 74:64-71.
28. Catalona WJ, Scott WW. Carcinoma of the prostate: a review. *J Urol* 1978; 119: 1-7.
29. Roubicek M, Winsten S. Effect of routine rectal examination on the level of serum acid phosphatase. *J Urol* 1962; 88(2): 288-291.
30. Hock E, Tessier R. Elevation of serum acid phosphatase following prostatic massage. *J Urol* 1949; 62(4): 488-491.

31. Scholz MC, Strum SB. Re: Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going (letter). *J Urol* 2000 Apr; 163(4): 1259-1260.
32. Williams RD. This Month in Investigative Urology: Prostate-specific antigen. *J Urol* 1988 Nov; 140: 1030-1031.
33. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999 Aug; 162(2): 293-306.
34. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol* 1989;141:1070-1075.
35. Elgamal AA, Petrovich Z, van Poppel H, Baert L. The role of prostate cancer. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW *et al.* (eds.). Springer Verlag: Berlin, 1996; pgs. 179-196. Comment in: Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schid H-P, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer, Mar 2001; European Association of Urology Guidelines, The EAU Healthcare Office, Arnhem, Netherlands, pgs 5-14.
36. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen T, Nilsson O, Petterson K, Lövgren T. Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1 antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37:1618-1625.
37. Stenman U, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between PSA and α 1-antichymotrypsin is the major form of PSA in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 222.
38. Christensson A, Laurell C, Lilja H. Enzymatic activity of the prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990; 194:755.

39. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen T, Cockett ATK, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993; 150(1):100-105.
40. Oesterling J, Conner W, Jacobsen S, Lieber M. Influence of patient age on the serum PSA concentration; an important clinical observation. *Urologic Clin of NA* 1993; 20: 677-679.
41. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening AS. Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol* 1998; 159: 1595-1598.
42. Weiss RE, Fair WR. *Management of Prostate Diseases*, 2nd edition, 1997. Professional Communications, Inc., New York, NY, USA, pgs. 41-71, 83-95.
43. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan AS, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-816.
44. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 817-821.
45. Kalish J, Cooner WH, Graham SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 43:601.
46. Yuan JJ, Colen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of digital rectal examination, prostate massage, transrectal ultrasonography and needle biopsy of the prostate on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992; 147:810-814.
47. Tcherghen Mb, Song Jt, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 511-516.

48. Heindenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, Westphal J, Engelmann UH, Moul J. The influence of ejaculation on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1997 Jan;157:209-211.
49. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993; 42:276-282.
50. Adjiman S, Zerbib M, Brochard M, Dugue MA, Debré B, Steg A. Le toucher rectal modifie-t-il le taux sérique de l'antigène prostatique spécifique? Étude sur quarante cas. *Ann Urol*, 1989; 23(4):291-293.
51. Çevik I, Turkeri LN, Ozveri H, Ilker Y, Akdas A . Short-term effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen levels. A prospective study. *Eur Urol* 1996;29(4):403-406.
52. Collins GN; Martin PJ; Wynn-Davies A, Brooman PJ, O'Reilly PH. The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice (see comments). *J Urol* 1997;157(5):1744-7. Comment in: *J Urol* 1998;159(4):1313.
53. Ornstein DK, Rao GS, Smith DH, Ratliff TL, Basler JW, Catalona WJ. Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate-specific antigen levels. *J Urol* 1998;157: 195-198.
54. Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Roux F, Coulange C. Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen. *Urology* 1999;54(5):857-861.

55. Klomp MI; Hendrikx AJ, Keyzer JJ. The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA). *Br J Urol* 1994;73(1):71-74.
56. Rodriguez-Rubio FI, Robles JE, Gonzalez A, Arocena J, Sanz G, Diez-Caballero F, Martin-Marquina A, Berian JM. Effect of digital rectal examination and flexible cystoscopy on free and total prostate-specific antigen, and the percentage of free prostate-specific antigen. Differences between two PSA assays. *Eur Urol* 1998;33(3):255-260.
57. Brawer MK, Schifman RB, Ahmann FR, Ahmann ME, Coulis K. The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic-specific antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1110-1112.
58. Nord MP, Cluzel P, Vionnet A. Effet du toucher rectal sur les taux d'antigène prostatique spécifique sérique. *Presse Med* 1996 Apr; 25(12): 577-580.
59. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992;148(1):83-86.
60. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, Gomella LG, Austenfeld M, Stone NN, Miles BJ, et al. The effect of digital rectal examination on prostate specific antigen levels(see comments). *JAMA* 1992;267(16):2227-8. Comments in: *JAMA* 1992;267(16):2236-2238.
61. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stravropoulos NJ, Makrychoritis K, Koutsokalis G, Kiriakakis Z, Kostapoulos A, Dimopoulos C. Influence of digital examination, cistoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int* 1994;53(4):186-190.

62. Puyol Pallas M, Martin Jaurena S, Juan Pereira L, Donaire Pastor F, Gomez Parada J. Efecto del tacto rectal sobre el PSA. *Actas Urol Esp* 1995;19(1):54-58.
63. McAleer JK, Gerson LW, McMahon D, Geller L. Effect of digital rectal examination (and ejaculation) on serum prostate-specific antigen after twenty-four hours: A randomized, prospective study. *Urology* 1993 Feb;41:111-112.
64. Pastor P, Giacaman A, Rivera P, Gorena M, Hinostroza J, Venegas P, Inostroza J, Espinoza R, Millaqueo L. Evaluación del antígeno prostático específico post tacto rectal: experiencia en 36 pacientes. *Rev Med Chil* 1994; 122(8): 921-924.
65. Nixon RG, Brawer MK. Enhancing the specificity of prostate-specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and age-specific reference ranges. *Br J Urol* 1997; 79(1): 61-67.
66. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL. Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995 b; 274:1214-1220.
67. Luderer AA, Chen Y, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK, Thiel R. Measurement of the proportion of free to total PSA improves diagnostic gray zone of total PSA. *Urology* 1995; 46(2): 187-194.
68. Prestigiacomo AF, Lilja H, Petersson K, Wolfert RI, Stamey TA. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen (PSA) in men with benign and cancerous prostates: the best-case scenario. *J Urol* 1996; 156(2): 350-354.
69. Catalona WJ, Partin A, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie J, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong ENP, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance

differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998; 279(19): 1542-1547.

70. Bangma CH, Rietbergen JB, Blijenberg BG, Petterson K, Schroder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. J Urol 1997 Jun; 157 (6): 2191-2196.
71. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate-specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. J Urol 1998; 159:5-12.
72. Wilt TJ, Brawer MK. The prostate cancer intervention versus observation trial: a randomised trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localised prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1910-1914.
73. SBU, Sociedade Brasileira de Urologia: Marcadores em Câncer de Próstata; I Consenso Brasileiro: Câncer de Próstata, capítulo 2, Maio de 1998; Ed. BG Cultural Ltda. , São Paulo, SP, pg. 13-21.
74. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu M, Murphy GP, Wang MC, Morales AR. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. Cancer 1981; 48:1229-1232.
75. Hering FLO, Srougi, M. Urologia: diagnóstico e tratamento, 1998; Ed. Roca Ltda, São Paulo, SP, pg. 109, 141, 267-269, 304.
76. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. J Urol 1999 Mar; 161(3): 835-839.
77. Guinan P, Bush I, Ray V, Vieth R, Rao R, Bhatti R. The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. N Engl J Med, 1980 Aug; 303:499-503.

78. Babaian RJ, Camps JL. The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer* 1991; 68: 2060-2063.
79. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al. (eds.). Springer Verlag Berlin 1996: 65-96. Comments in: Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schid H-P, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer, Mar 2001; European Association of Urology Guidelines, The EAU Healthcare Office, Arnhem, Netherlands, pgs 5-14.
80. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989; 170: 609-615.
81. Andriole GL, Kavoussi LR, Torrence RJ, Lepor H, Catalona WJ. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1988; 140: 758-760.
82. Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP, Defining and updating the ACS guidelines for the cancer related check-up: prostate and endometrial cancer. *CA* 1993;43:42-46.
83. Feightner JW. The early detection and treatment of prostate cancer: the perspective of the Canadian Task Force on the periodic health examination. *J Urol* 1994;152:1682-1684.
84. Brawer MK. Editorial: Prostate Cancer Detection. *J Urol* 1994; 151: 1308-1309.
85. Carter HB. Editorial: Prostate Cancer Diagnosis. *J Urol* 1994; 152: 1168-1169.
86. IMMULITE®, 2000; Manual do Operador.
87. Dudley RF. Chemiluminescence immunoassay: an alternative to RIA. *Lab Med* 1990 Apr; 21(4):216-222.
88. Alfthan H, Stenman U-H. Falsely low results obtained with the Hybritech Tandem-R® PSA assay. *Clin Chem* 1988; 34(10): 215.

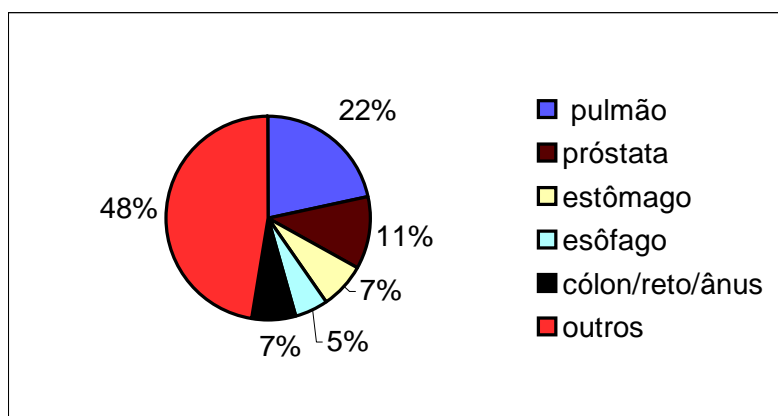
89. Kendall AR. Acid Phosphatase elevation following prostatic examination in the earlier diagnosis of prostatic carcinoma. J Urol 1961;86(4):442-449.
90. Greene F, Thopson IM. The effects of various manipulations on serum phosphatase levels in benign disease. J Urol 1974;112:232-235.
91. Daniel O, Van Zyl JJ. Rise of serum-acid-phosphatase level following palpation of the prostate. Lancet 1952 May;998-999.

12. ANEXOS

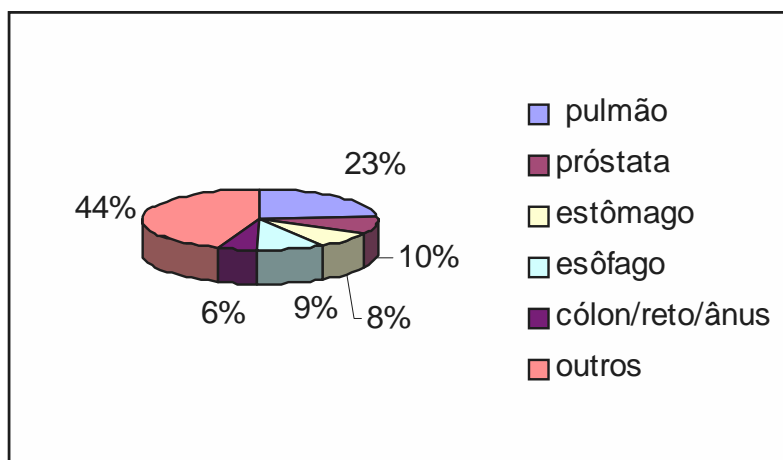
12.1. Anexo 1

Mortalidade por Neoplasia

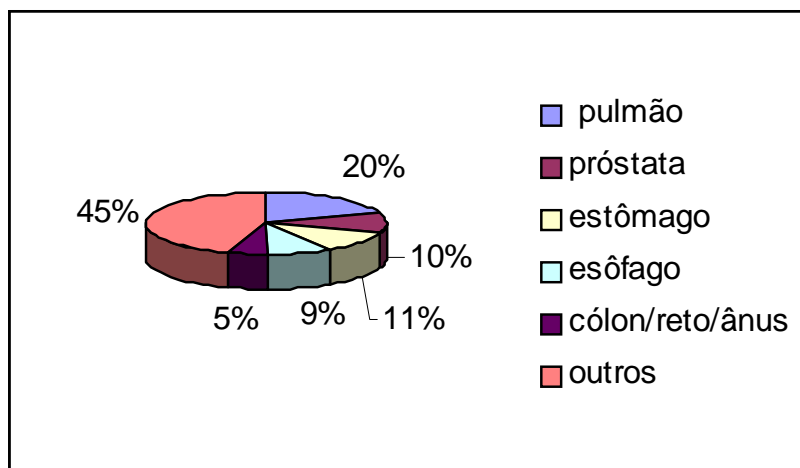
Mortalidade por Neoplasia em Porto Alegre



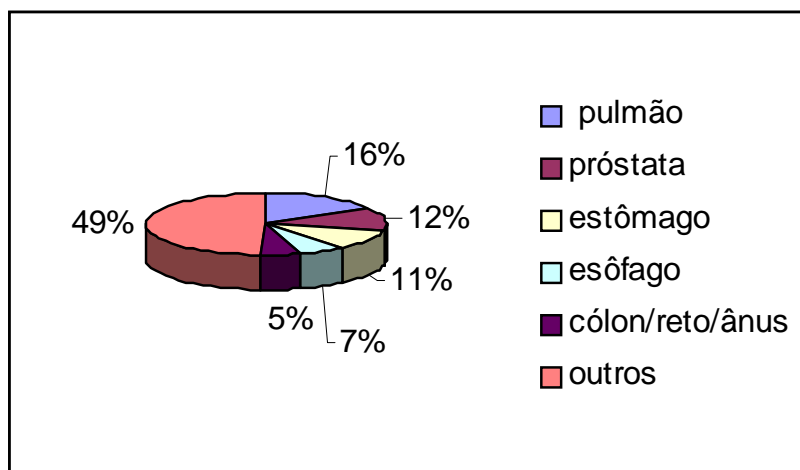
Mortalidade por Neoplasia no Rio Grande do Sul



Mortalidade por Neoplasia na Região Sul



Mortalidade por Neoplasia no Brasil



Fonte: Sistema Único de Saúde (SUS), referente ao ano de 2000.

12.2. Anexo 2

Classificação TNM

CLASSIFICAÇÃO TNM*

T – TUMOR PRIMÁRIO

Tx – Tumor não avaliado.

T0 – Sem evidência de tumor.

T1 – Clinicamente inaparente. Tumor não palpável e/ou não detectável por imagem.

T1a – Tumor incidental. Microscopicamente localizado em < 5% de tecido ressecado.

T1b – Tumor incidental. Microscopicamente localizado em > 5% de tecido ressecado.

T1c – Tumor identificado por biópsia – níveis elevados de PSA.

T2 – Tumor confinado à próstata.

T2a – Tumor em menos da metade um lobo prostático.

T2b – Tumor em mais da metade de um lobo prostático.

T2c – Tumor em ambos os lobos prostáticos.

T3 – Tumor ultrapassa a cápsula prostática.

T3a – Extensão extracapsular unilateral.

T3b – Extensão extracapsular bilateral.

T3c – Invasão de vesículas seminais.

T4 – Envolvimento de órgãos adjacentes.

TUMORES PRIMÁRIOS – CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA

PT2 – Órgão confinado.

PT2a – Unilateral.

PT2b – Bilateral.

PT3 – Invasão extraprostática.

PT3a – Invasão extraprostática.

PT3b – Invasão de vesícula seminal.

PT4 – Invasão da bexiga, reto.

LINFONODOS

Nx – Linfonodos regionais não avaliados.

N0 – Sem metástases ganglionares.

N1 – Metástases em um único linfonodo regional, ≤ 2cm.

N2 – Metástase em um único linfonodo regional > 2cm e < 5cm ou múltiplos linfonodos regionais < 5cm.

N3 – Metástases em linfonodos regionais > 5cm.

METÁSTASES A DISTÂNCIA

Mx – Metástases à distância não avaliadas.

O Efeito do Toque Retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata

M0 – Ausência de metástases à distância.

M1 – Metástases à distância.

M1a – Metástases em linfonodos não regionais.

M1b – Metástases ósseas.

M1c – Metástases em outros órgãos.

***Abreviações: TNM; Tumor, nodes and metastases.**
Extraído e modificado de Weiss & Fair ⁴²

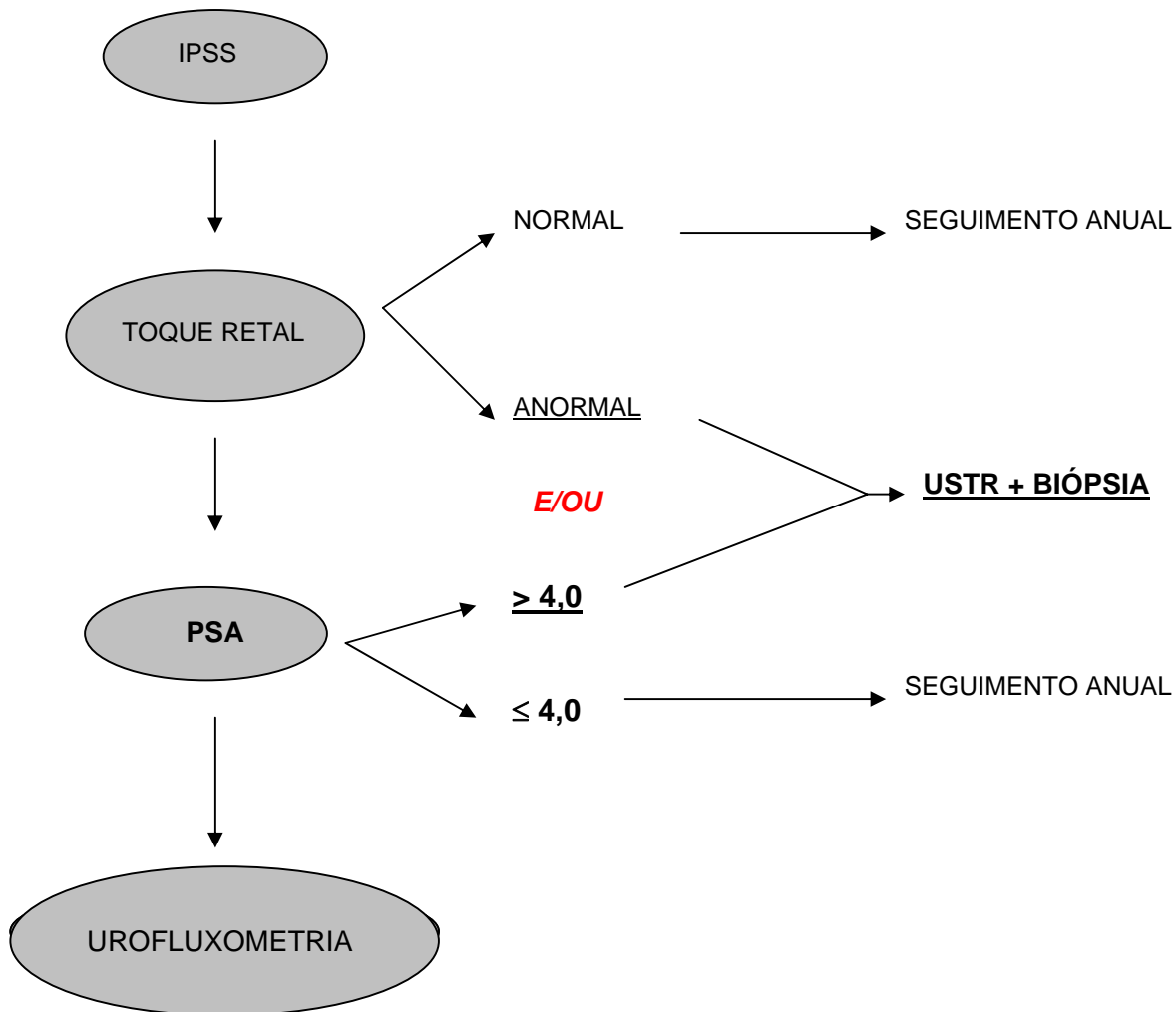
12.3. Anexo 3

IPSS

12.4. Anexo 4

Fluxograma Quinzena da Próstata 2000

FLUXOGRAMA DA QUINZENA DA PRÓSTATA DO HCPA



SEGUIMENTO ANUAL: somente se TR normal e PSA $\leq 4,0$ ng/ml

12.5. Anexo 5

Termo de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

EU,..... RG DE
NÚMERO..... CONCORDO COM
A MINHA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO CIENTÍFICO “*INFLUÊNCIA DO TOQUE RETAL SOBRE A DOSAGEM SÉRICA DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO E SUA IMPORTÂNCIA NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA*”; TENDO SIDO INFORMADO SOBRE A NECESSIDADE DE COLETA ADICIONAL DE UMA AMOSTRA DE SANGUE PARA UMA SEGUNDA DOSAGEM DO PSA (ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO); FUI INFORMADO, OUTROSSIM, QUE OS RISCOS DE UMA PUNÇÃO VENOSA PARA COLETA DE SANGUE SÃO INFREQUENTES E OS MAIS COMUNS SÃO:

- . PEQUENA DOR OU MANCHA ROXA .
- . RARAMENTE ALGUMA INFLAMAÇÃO LOCAL.

TAMBÉM FUI ESCLARECIDO DE QUE OS DADOS OBTIDOS COM A SEGUNDA COLETA NÃO INTERFERIRÃO NA CONDUTA A SER ADOTADA NO MEU CASO POR OCASIÃO DESTA CAMPANHA INTITULADA “*QUINZENA DA PRÓSTATA*” A QUAL VOLUNTARIAMENTE ADERI AO PROCURAR O HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, MAS QUE PODERÃO VIR A BENEFICIAR A MIM E A OUTROS FUTURAMENTE A MEDIDA QUE O TEMA CENTRAL DESTES TRABALHOS PUDE SER DEVIDAMENTE ESCLARECIDO.

PORTO ALEGRE,..... DE.....DE..... .

.....
ASSINATURA DO PACIENTE

PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELO PROJETO:
DRA. KARIN JAEGER ANZOLCH – Fone: 971-6720.
DEPTO DE UROLOGIA DO HCPA

.....
ASSINATURA DO PESQUISADOR

12.6. Anexo 6

Quinzena da Próstata 1999

O Efeito do Toque Retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata

n	Data de Nascimento	PSA pré*	PSA pós*
1	09.08.31	2,7	4,3
2	15.01.39	2,6	2,5
3	30.05.32	5,0	5,0
4	13.03.39	0,56	0,57
5	25.09.45	1,2	2,6
6	08.12.34	1,5	1,9
7	16.03.48	0,91	4,1
8	03.09.47	0,37	2,2
9	09.10.43	3,5	3,6
10	15.10.33	26,6	26,7
11	26.12.50	0,53	0,56
12	15.09.38	1,4	1,8
13	28.12.27	3,0	3,1
14	10.10.44	0,06	0,15
15	27.02.38	1,0	0,99
16	30.07.37	1,9	1,9
17	27.12.43	0,42	5,5
18	31.08.38	2,7	2,7
19	24.11.45	1,4	1,3
20	19.10.34	5,1	5,2
21	15.08.44	1,3	1,1
22	12.07.49	2,7	3,3
23	16.12.41	1,0	1,8
24	05.02.31	6,7	7,7
25	02.11.39	0,58	2,2
26	17.01.38	12,8	15,6
27	07.07.47	7,7	8,4
28	04.03.48	0,87	1,0
29	07.10.41	2,1	1,4
30	15.12.43	0,19	0,52
31	17.11.25	0,67	1,9
32	10.10.30	2,6	3,9
33	12.12.41	0,52	2,1
34	05.07.43	0,76	0,74
35	03.08.43	1,4	1,3
36	16.04.32	17,2	19,7
37	25.09.43	0,84	1,2
38	01.07.43	0,76	0,82
39	01.11.45	0,99	1,1
40	21.10.31	0,88	2,1
41	06.09.26	0,73	0,75
42	06.08.42	0,33	0,41

O Efeito do Toque Retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata

n	Data de nascimento	PSA pré *	PSA pós*
43	15.11.43	1,4	1,7
44	01.09.46	0,91	1,0
45	13.07.48	1,8	2,1
46	16.06.37	0,37	0,36
47	08.09.42	0,78	0,86
48	26.04.26	1,2	3,0
49	23.06.43	0,3	0,27
50	22.05.28	1,6	2,0
51	11.04.38	1,7	1,8
52	08.12.30	3,8	4,5
53	16.10.35	15,1	14,9
54	26.04.47	0,44	0,54
55	18.04.37	3,6	6,2
56	23.09.43	1,2	1,4
57	11.01.39	1,2	1,3
58	24.11.43	0,33	1,1
59	05.01.35	0,78	1,0
60	12.03.32	0,61	0,71
61	10.12.32	15,4	15,0
62	28.08.46	0,58	0,80
63	23.09.38	6,6	7,6
64	02.09.46	0,71	1,7
65	07.09.31	8,5	8,8
66	08.11.38	0,97	2,1
67	14.12.31	0,94	1,2
68	10.12.46	0,31	0,50
69	10.12.46	0,31	0,50
70	14.06.49	0,73	0,83
71	29.08.47	0,62	0,88
72	09.01.43	3,3	4,5
73	19.04.49	3,8	5,6
74	12.07.27	11,7	16,6
75	18.03.27	4,1	4,8
76	14.05.34	4,7	6,6
77	10.02.47	0,44	0,93
78	05.02.34	0,8	0,88
79	26.07.36	0,31	0,91
80	06.03.29	3,5	3,7
81	17.03.40	4,6	4,5
82	21.01.35	1,1	2,9
83	17.12.39	1,5	1,4
84	01.06.46	0,73	0,75
85	11.09.40	0,81	1,3

O Efeito do Toque Retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata

n	Data de nascimento	PSA pré*	PSA pós*
86	18.08.40	1,2	1,3
87	22.09.37	2,2	2,4
88	05.09.38	1,6	2,0
89	11.04.44	0,71	0,82
90	19.03.45	0,71	0,95
91	08.09.39	0,51	1,0
92	24.12.48	0,41	0,6
93	22.09.43	0,52	0,60
94	24.11.48	0,36	0,62
95	15.09.41	0,72	1,1
96	17.09.41	0,56	0,59
97	21.11.39	1,1	1,5
98	27.02.39	0,30	0,39
99	17.07.36	1,7	2,3
100	12.10.37	2,4	2,5
101	24.03.38	1,0	1,0
102	31.01.35	12,2	13,4
103	01.10.39	2,5	2,4
104	10.07.44	1,9	3,1
105	11.05.48	0,26	0,4
106	07.04.41	1,0	1,3
107	20.02.33	0,49	3,3
108	21.06.45	3,2	3,3
109	12.03.46	0,22	0,25
110	12.04.44	1,0	1,0
111	17.01.44	0,82	0,92
112	12.07.27	0,93	2,8
113	24.01.44	0,31	0,49
114	14.03.42	0,78	0,74
115	04.05.24	6,1	7,0
116	30.04.41	1,3	1,3
117	04.01.42	0,97	1,1
118	14.12.44	0,47	0,56
119	28.01.29	0,17	0,20
120	01.08.30	0,55	1,0
121	04.09.37	0,64	0,74
122	20.09.44	0,98	0,94
123	21.02.40	0,6	0,94
124	01.05.42	0,61	2,2
125	30.11.42	2,8	14,2
126	26.11.45	1,6	2,1
127	09.04.42	3,5	3,9

O Efeito do Toque Retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata

n	Data de nascimento	PSA pré*	PSA pós*
128	26.06.47	0,52	0,76
129	06.03.47	1,5	2,5
130	22.07.36	12,0	6,7
131	19.11.47	0,39	0,41
132	19.01.43	1,3	2,8
133	27.07.47	1,0	1,1
134	26.03.35	0,52	0,63
135	14.02.47	1,2	1,2
136	27.12.47	1,3	7,5
137	-	0,94	1,3
138	07.11.45	1,8	2,1
139	28.06.47	0,47	0,72
140	27.12.37	0,68	0,97
141	22.04.45	1,3	1,6
142	23.07.41	0,72	0,78
143	30.11.30	6,2	0,75
144	10.12.41	6,2	5,6
145	12.10.42	1,6	1,7
146	25.07.45	2,1	2,8
147	26.08.34	1,3	1,6
148	27.02.45	1,8	3,0
149	09.07.31	0,98	0,98
150	05.09.46	0,75	0,17
151	24.11.37	0,98	0,98
152	09.09.44	0,56	0,66
153	30.10.26	1,9	2,1
154	25.01.43	1,2	2,0
155	12.09.48	0,5	0,48
156	27.11.35	1,4	11,6
157	27.04.40	0,68	0,70
158	08.05.39	2,7	3,2
159	03.07.47	0,97	1,0
160	01.05.39	1,1	2,0
161	03.10.45	2,4	2,5
162	15.06.23	0,47	0,69
163	22.05.43	2,8	2,9
164	25.05.36	2,5	3,7
165	09.03.45	0,54	1,0
166	02.04.44	2,0	1,9
167	22.02.38	4,5	4,8

- Dados referentes à dosagem do PSA total – *Quinzena da Próstata 1999*.

PSA que não alterou ou diminuiu

PSA que aumentou após o TR

12.7. Anexo 7

Quinzena da Próstata 2000