

INGRID PAULA LÜCKMANN BERNARDINO

**AVALIAÇÃO DO RASTREAMENTO PARA CÂNCER DE
PRÓSTATA EM HOMENS COM ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO MENOR QUE 3,0 NG/ML**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2006**

INGRID PAULA LÜCKMANN BERNARDINO

**AVALIAÇÃO DO RASTREAMENTO PARA CÂNCER DE
PRÓSTATA EM HOMENS COM ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO MENOR QUE 3,0 NG/ML**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Professor Orientador: Prof. Dr. Rogério Paulo Moritz

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2006

*Dedico este trabalho à minha mãe,
grande exemplo de luta, coragem e
determinação em toda sua vida.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, saúde e capacidade de alcançar o sucesso neste momento.

A minha mãe Maria Lückmann, por seu amor incondicional e por nunca ter medido esforços para me oferecer o melhor, renunciando dos seus próprios sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Agora, colho os frutos de toda sua dedicação e por isso essa vitória também é sua. Obrigada por sempre acreditar, apoiar, incentivar e por ser esta pessoa maravilhosa.

Ao mestre e amigo Dr. Rogério Paulo Moritz, pela orientação e auxílio na realização deste trabalho. Sempre se mostrou disponível, solícito e paciente, além de ser um grande incentivador, entusiasta e otimista em todas as etapas da pesquisa.

Ao Dr. Paulo Freitas, pela orientação estatística gentilmente realizada.

Ao Dr. Carlos Casagrande, por me introduzir na pesquisa e publicação científicas, além dos inúmeros ensinamentos ao longo desses anos. Pessoa por quem cultivo profundo respeito, admiração e carinho.

Ao meu namorado Roger Schipmann Eger, pela ajuda na confecção deste trabalho, por todos os momentos inesquecíveis que passamos juntos e por acender dentro de mim o verdadeiro significado do amor.

A família Eger, por me tratar quase como filha, muito obrigada pelo carinho.

A Nena, minha madrinha, que nas bases da minha educação foi minha segunda mãe.

As amigas e companheiras desta jornada: Léa, Kenia, Bia, Duda, Carol, Aninha, Helo, Geovana e Ludmila. Tenho grande orgulho de ser sua amiga e de compartilharmos lindas recordações deste tempo que não voltará mais. E melhor ainda é ter certeza que esta amizade é para sempre.

Aos amigos Wilian, Ivens, Reiser, Andrei e Locks por todos os momentos de alegria destes seis anos. A faculdade não seria a mesma sem vocês.

As amigas Candice, Luiza, Cristina, Juliana, Elizabete, Adriane, Roberta e a todos os amigos que presentes ou distantes sempre desejaram meu sucesso.

A todos os funcionários da Ultralitho Centro Médico que facilitaram a minha coleta de dados para que esta pesquisa se tornasse possível.

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

A todos os colegas, professores e servidores que tive a oportunidade de conhecer e que fizeram parte da minha vida durante a graduação.

Aos pacientes, que foram fontes constantes de aprendizado e peças fundamentais da minha formação.

A todas estas pessoas devo meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a progressão do PSA, a prevalência do câncer de próstata e demais características de pacientes que possuem baixos valores de PSA inicial (PSAi) submetidos a avaliações de rotina, além de sugerir a periodicidade do rastreamento para estes pacientes.

Métodos: Foram estudados 492 prontuários da Ultralitho Centro Médico cujos pacientes eram assintomáticos, com intenção de rastreamento, PSAi <3,0 ng/mL e dois ou mais testes de PSA. Os pacientes foram divididos de acordo com o PSAi: (1) <1,0 ng/mL, (2) de 1,0 a 1,9 ng/mL e (3) de 2,0 a 2,9 ng/mL.

Resultados e Discussão: Os grupos 2 e 3 apresentaram maior probabilidade de aumento do PSA para acima de 3,0 ng/mL ($p<0,001$) e maior taxa de realização de biópsia prostática ($p<0,001$). A prevalência de câncer de próstata foi de 1,4% e nenhum paciente do grupo 1 apresentou a doença. A probabilidade de o paciente apresentar PSAi mais elevado cresce com a idade ($p<0,01$). Pacientes do grupo 3 apresentaram 40% a mais de consultas. Não houve relação entre PSAi elevado e história familiar ou tempo de acompanhamento. Não houve pacientes com história familiar positiva e câncer de próstata simultaneamente. Pacientes com maior tempo de acompanhamento realizaram 56% mais biópsias, porém não houve relação entre tempo e diagnóstico de câncer de próstata. Os resultados foram semelhantes aos encontrados na literatura.

Conclusões: Pacientes com PSAi <1,0 ng/mL não se beneficiam com exames anuais e especialmente entre estes o aumento do intervalo de tempo entre as avaliações deve ser incentivado. A diminuição da frequência dos exames acarretaria redução dos custos sem aumentar o risco do diagnóstico tardio.

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the PSA progression, the prevalence of prostate cancer and other characteristics of male patients who present low baseline PSA values and are submitted to screenings; besides, suggest the screening periodicity to these patients.

Methods: Four hundred and ninety-two patients from Ultralitho Centro Médico who were asymptomatic, intended to undergo to prostate cancer screenings, had a baseline PSA $<3,0$ ng/mL and two or more PSA tests during the attendance were assessed. Patients were divided according to the baseline PSA: (1) $<1,0$ ng/mL, (2) 1,0 to 1,9 ng/mL and (3) 2,0 to 2,9 ng/mL.

Results and Discussion: Groups 2 and 3 had more probability of PSA progression to values greater than 3,0 ng/mL ($p<0,001$) and more prostate biopsy indication ($p<0,001$). The prevalence of prostate cancer was 1,4% and there was no patient of group 1 who had the disease. The probability of having greater values of baseline PSA is increased with age ($p<0,01$). Patients from group 3 had 40% more medical appointments. There was no relation between elevated baseline PSA and family history or follow-up duration. There were no patients with positive family history and prostate cancer simultaneously. Patients who had more follow-up time were submitted to 56% more biopsies, but there was no relation between time and prostate cancer diagnosis. The results were similar to others found in the literature.

Conclusions: Patients with baseline PSA $<1,0$ ng/mL don't benefit with annual examinations and specially among this group, the interval between screenings should be incited. Less frequent exams would lead to cost reduction without increasing the risk of delay in prostate cancer diagnosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Progressão do PSA, realização de biópsia e detecção de câncer de próstata.....	9
Tabela 2. PSA inicial e idade.....	10
Tabela 3. PSA inicial e número de consultas realizadas.....	11
Tabela 4. História familiar positiva e câncer de próstata.....	12
Tabela 5. PSA inicial e tempo de acompanhamento.....	13
Tabela 6. Tempo de acompanhamento e progressão do PSA para níveis elevados (acima de 3,0 ng/mL) em cada grupo de PSAi.....	14
Tabela 7. Tempo de acompanhamento, realização de biópsia e ocorrência de câncer de próstata.....	14
Tabela 8. Câncer de próstata e idade.....	15

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACS	<i>American Cancer Society</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
cPSA	Fração Complexada do Antígeno Prostático Específico
dPSA	Densidade de Antígeno Prostático Específico
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
HF	História Familiar
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITU	Infecção do Trato Urinário
IPSA	Fração Livre do Antígeno Prostático Específico
NG/ML	Nanogramas por Mililitros
PLCO	<i>United States Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial</i>
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAi	Antígeno Prostático Específico Inicial
RR	Risco Relativo
SC	Santa Catarina
tPSA	Antígeno Prostático Específico Total
TR	Toque Retal
vPSA	Velocidade do Antígeno Prostático Específico

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	ix
SUMÁRIO	x
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
3 MÉTODOS	6
3.1 Delineamento do estudo	6
3.2 População, local, período e amostra	6
3.3 Definição de critérios	6
3.3.1 Critérios de inclusão	6
3.3.2 Critérios de exclusão	6
3.4 Variáveis estudadas	7
3.5 Análise estatística	8
4 RESULTADOS	9
5 DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÕES	28
REFERÊNCIAS	30
NORMAS ADOTADAS	34

1 INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata é a doença maligna mais comum entre os homens e a segunda principal causa de morte nos Estados Unidos da América.¹ Esta doença contabiliza 33% de todas as novas neoplasias diagnosticadas entre os homens neste país, ocupando o primeiro lugar nas estimativas de novos casos de câncer em 2005. Em relação à estimativa de mortes por câncer em homens neste ano, ocupa a segunda colocação, sendo responsável por 10% de todos os cânceres. A *American Cancer Society* (ACS) estima que 232.090 novos casos de câncer foram diagnosticados e 30.350 faleceram desta doença no ano de 2005 nos Estados Unidos.² Segundo estimativas do INCA - Instituto Nacional do Câncer - o número de casos novos de câncer de próstata para o Brasil em 2006 é de 47.280. Estes valores correspondem a um risco estimado de 51 casos novos a cada 100 mil homens. Este tipo de câncer é o mais freqüente em todas as regiões do Brasil entre o total de tumores, ficando atrás somente do câncer de pele não melanoma.³

Há pouco mais de duas décadas os médicos dispunham de escassos recursos para a detecção precoce do câncer. E, associando-se ao fato de que a doença é geralmente assintomática no início, a maioria dos cânceres eram diagnosticados em estádios avançados, cuja possibilidade de cura era remota.⁴

O progresso para o diagnóstico precoce do adenocarcinoma de próstata deu-se em 1979 quando Wang *et al.*⁵ iniciaram estudos com testes séricos e isolaram uma glicoproteína plasmática com peso molecular de 34.000 daltons produzida quase que exclusivamente por células epiteliais da próstata e liberada no líquido seminal. Era a descoberta do antígeno prostático específico (PSA).

Em 1987 Stamey *et al.*⁶ associaram valores mais elevados de PSA ao adenocarcinoma de próstata e à hiperplasia prostática benigna (HPB). O PSA foi considerado um marcador útil para a avaliação da resposta terapêutica e acompanhamento dos pacientes com câncer de próstata.

Após publicações de estudos que associavam o aumento sérico de PSA com a presença de adenocarcinoma de próstata nos resultados de biópsia, o uso do teste de PSA como rotina para a sua detecção foi reconhecido.^{7,8} Desde então a incidência do câncer de próstata tem mostrado um marcante aumento nas últimas duas décadas. Este fato é atribuído ao uso difundido do exame de PSA,⁹ que possibilitou a detecção cada vez maior dos estádios

iniciais do câncer, clinicamente localizados, não palpáveis e patologicamente órgão-confinados, o que permite oferecer, para a maioria dos casos, o tratamento curativo. Hoje em dia, é consenso que a descoberta do PSA foi um marco na urologia, pois o diagnóstico, a avaliação prognóstica, a elegibilidade e o acompanhamento após a terapêutica do câncer de próstata mudaram drasticamente. Ademais, é considerado o atual marcador mais importante dentre todos os tumores sólidos da oncologia e tornou-se indispensável no manejo do câncer de próstata.¹⁰

O PSA é uma proteína de ação enzimática produzida nas células ductais da próstata. É responsável pela liquefação do esperma e existe no sangue sob duas formas: a complexada a proteínas inibidoras de proteases (cPSA) e a forma livre ou não-complexada chamada PSA livre (IPSA),¹¹ sendo que a forma cPSA é a mais abundante em indivíduos normais. A determinação da concentração sérica total de PSA constitui o PSA total (tPSA), cujos valores considerados normais são aqueles abaixo de 4,0 ng/mL.⁷ Quando a estrutura glandular normal é alterada por afecções benignas, malignas ou inflamatórias, os níveis séricos desta proteína se elevam.

Portanto, sabe-se que a elevação plasmática de PSA não é específica do câncer de próstata e nem todos os cânceres de próstata evoluem com a sua elevação. Várias condições são responsáveis por provocar alterações da concentração sérica de PSA como hiperplasia prostática benigna, prostatites, retenção urinária aguda, infarto prostático, ejaculação, traumas pélvicos, etnia negra e situações ligadas ao manuseio prostático como biópsia, cistoscopia, ressecção transuretral, entre outros. A principal desvantagem do exame de PSA é a sua falta de especificidade,¹² o que resulta na realização de muitas biópsias em pacientes com afecções benignas.

Para melhorar a sua especificidade outros índices prostáticos surgiram utilizando o PSA, como a densidade de PSA (dPSA), a relação IPSA/tPSA, velocidade de PSA (vPSA), PSA idade-específico, entre outros.¹⁰

A introdução do PSA na prática clínica permitiu meios para a identificação de homens assintomáticos em risco e assim, o rastreamento populacional para o câncer de próstata tornou-se mundialmente difundido. Porém, esta prática ainda gera inúmeras controvérsias e incertezas relacionadas à idade na qual o rastreamento deve ser iniciado, ao uso do PSA para a determinação de biópsia prostática, indicações de exames complementares e à duração dos intervalos entre cada avaliação. Estas questões são levantadas visto que até o momento nenhuma conclusão pôde ser realizada a respeito da eficácia do rastreamento com PSA sobre a mortalidade específica do câncer de próstata.

Sabe-se que após o aumento gradual por várias décadas anteriores ao advento do PSA, a mortalidade do câncer de próstata passou a decair a partir do ano 1990, coincidindo com a introdução do rastreamento com PSA na prática clínica.⁹ No entanto, ainda não há evidências conclusivas de estudos clínicos randomizados bem estruturados provando que o rastreamento com PSA diminui a mortalidade do câncer de próstata. Atualmente dois grandes estudos estão em andamento para avaliar esta correlação – o *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC)¹³ e o *United States Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO)¹⁴ – mas resultados definitivos estão previstos somente para o fim desta década.

Enquanto que conclusões categóricas sobre a eficácia do rastreamento com PSA não são publicadas, a *American Cancer Society* (ACS) e a *American Urological Association* (AUA) preconizam a realização anual do exame de PSA e toque retal (TR) com início aos 50 anos de idade a todos os homens com expectativa de vida acima de 10 anos como método para a detecção precoce do câncer de próstata. É recomendado que homens portadores de risco como aqueles com história familiar de 1º grau ou de etnia negra iniciem seus exames de rotina aos 45 anos. Homens com múltipla história familiar de 1º grau são de alto risco e devem iniciar as avaliações aos 40 anos.^{15,16} A ACS ainda preconiza que em homens portadores de alto risco para o adenocarcinoma de próstata cujo PSA for menor que 1,0 ng/mL, nenhum exame adicional deve ser realizado até os 45 anos. Se o PSA estiver entre 1,0 e 2,5 ng/mL é recomendado testes anuais. Se o PSA estiver acima de 2,5 ng/mL, exames adicionais como biópsia devem ser considerados.¹⁵

Apesar de estas recomendações serem as mais utilizadas por programas de rastreamento para câncer de próstata, ainda não há um consenso na literatura a respeito da frequência em que os exames de rotina devem ser realizados. Em 1997, Carter *et al.*¹⁷ sugeriram que os intervalos de tempo entre os exames deveriam ser vinculados ao valor inicial de PSA apresentado pelo paciente e que intervalos maiores que um ano deveriam ser considerados para homens com baixos valores de PSA. Inúmeros outros estudos mais recentes também propõem o aumento do intervalo de tempo entre cada exame de rotina para dois, quatro ou até oito anos.¹⁸⁻³²

Visto que mais de 70% dos homens entre 55 e 74 anos apresentam valores de PSA menores que 3,0 ng/mL,¹⁸ um melhor entendimento da progressão do PSA associado à taxa de detecção de câncer de próstata neste grupo poderá gerar um grande impacto no conceito do rastreamento, evitando-se exames desnecessários e avaliações supérfluas - diminuindo custos

e morbidade - sem, no entanto, aumentar o risco do diagnóstico tardio do câncer de próstata nesta população.

2 OBJETIVOS

Avaliar retrospectivamente a progressão do PSA ao longo do tempo em homens submetidos à avaliação de rotina para câncer de próstata que possuem baixos valores de PSA (menor que 3,0 ng/mL) na primeira consulta.

Avaliar a prevalência de câncer de próstata nesta população.

Procurar recomendar a periodicidade do rastreamento para pacientes com baixo risco de desenvolvimento deste câncer.

Analisar outras características e variáveis como idade de início do rastreamento e de diagnóstico de câncer de próstata, número de consultas e biópsias realizadas, história familiar de câncer de próstata e tempo total de acompanhamento desses pacientes que se submetem ao rastreamento para câncer de próstata.

3 MÉTODO

3.1 Delineamento do estudo

Este é um estudo do tipo observacional com delineamento longitudinal retrospectivo (coorte histórica).

3.2 População, local, período e amostra

Foram aleatoriamente avaliados 1000 prontuários de pacientes masculinos atendidos no Ultralitho Centro Médico, na cidade de Florianópolis – SC, Brasil, no período de primeiro de janeiro de 1995 a primeiro de julho de 2005. Foram selecionados 492 prontuários de pacientes que preencheram os critérios.

3.3 Definição de critérios

3.3.1 Critérios de inclusão

1. Intenção de realizar exame preventivo para o câncer de próstata na primeira consulta;
2. Ausência de sintomas do trato urinário inferior;
3. Realização de duas ou mais medidas séricas de PSA durante um tempo de acompanhamento igual ou maior a dois anos;
4. Valor sérico inicial de PSA (PSAi) menor que 3,0 ng/mL.

3.3.2 Critérios de exclusão

1. Acompanhamento menor que dois anos;
2. Suspeita clínica de prostatite ou infecção do trato urinário (ITU) durante o acompanhamento;
3. Realização prévia ou durante o acompanhamento de procedimento cirúrgico na próstata, exceto os pacientes que apresentaram câncer de próstata;

4. Uso de inibidor da 5 – alfa redutase (finasterida).

3.4 Variáveis estudadas

Foram analisados dados referentes à idade do paciente, valor do PSA em cada exame solicitado, tempo decorrido entre cada consulta, história familiar de câncer de próstata, realização de biópsia de próstata e resultado de exame anatomo-patológico de biópsia ou peça cirúrgica. A idade registrada foi o número de anos completos no momento da primeira avaliação para câncer de próstata. Foi considerada história familiar positiva a presença de familiar de primeiro grau (pai, irmão, filho) acometido por câncer de próstata, relatado pelo indivíduo e registrado nos prontuários.

A proporção de câncer de próstata entre os pacientes que se submeteram à biópsia foi definido como a razão entre o número de homens com câncer de próstata detectados e o número de homens que realizaram biópsia prostática. A taxa de detecção de câncer de próstata foi definida como o número de homens com câncer de próstata detectados dividido pelo número total de homens de cada grupo, independente da realização de biópsia.

Os pacientes foram divididos de acordo com o valor do PSA inicial (PSAi) em três grupos principais: (1) menor que 1,0 ng/mL, (2) de 1,0 a 1,9 ng/mL e (3) de 2,0 a 2,9 ng/mL. Foram separados dentro de cada grupo aqueles pacientes que em qualquer momento do acompanhamento ultrapassaram o valor de 3,0 ng/mL o seu valor sérico de PSA.

Os pacientes também foram divididos em grupos de acordo com a idade (abaixo de 50 anos, de 50 a 64 anos e acima de 65 anos) e de acordo com o número de consultas realizadas no período (2, 3, 4, 5 e 6 ou mais). Para testar a associação entre PSAi e número de consultas realizadas, considerou-se os grupos 1 e 2 com baixos valores de PSAi e o grupo 3 com altos valores de PSAi; considerou-se também duas e três consultas poucas avaliações e quatro ou mais consultas muitas avaliações de rotina para prevenção de câncer de próstata.

Outra análise foi com relação ao tempo total de acompanhamento desde a primeira consulta até o momento do fechamento da coleta de dados (menor que três anos, de três a cinco anos, maior que cinco anos). Para testar a associação entre PSAi e tempo de acompanhamento, considerou-se apenas dois grupos: abaixo de três anos pouco tempo e maior ou igual a três anos um maior tempo de acompanhamento.

Os níveis de PSA sérico foram dosados com ensaio monoclonal Tanden-R[®] (Hybritech[®] Inc.).

3.5 Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do programa EPI-INFO versão 6.04. Os gráficos e tabelas foram construídos através do programa Microsoft Excel 2000 e do programa Microsoft Word xp.

Ao comparar a diferença entre duas ou mais proporções ou incidências, foi utilizado o teste do Qui-quadrado no nível de confiança de 95% de significância ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

A tabela 1 divide os pacientes nos três grupos de PSA inicial (PSAi) e mostra dados relevantes do acompanhamento como a progressão do PSA, o número de biópsias realizadas e de cânceres diagnosticados em cada grupo.

Tabela 1 – Progressão do PSA, realização de biópsia e detecção de câncer de próstata.

Grupos de pacientes separados de acordo com PSA inicial (ng/mL)	Grupo 1 (<1,0)	Grupo 2 (1,0-1,9)	Grupo 3 (2,0-2,9)	Total
Número de pacientes	249 (50,6%)	178 (36,2%)	65 (13,2%)	492 (100%)
Pacientes que apresentaram progressão do PSA para acima de 3,0 ng/mL (%)	10 (4,0%)	36 (20,2%)	38* (58,4%)	84 (17,0%)
Pacientes que se submeteram à biópsia (%)	2 (0,8%)	8 (4,5%)	12* (18,4%)	22 (4,5%)
Pacientes que apresentaram câncer de próstata	0	3	4 [†]	7
Proporção de câncer de próstata entre os pacientes que foram submetidos à biópsia (%)	0	37,5%	33,3% [†]	31,8%
Taxa de detecção de câncer de próstata (%)	0	0,01 (1,7%)	0,06 [†] (6,1%) ^{NS}	0,01 (1,4%)

* Qui-quadrado para tendência linear (p<0,001)

[†] Ausência de significância estatística (p>0,05)

Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos (1, 2 e 3) em relação ao número de pacientes que ultrapassaram seus valores de PSA para acima de 3,0 ng/mL. Quanto maior o valor do PSAi (grupos 2 e 3), maior a chance de haver aumento do PSA para valores maiores que 3,0 ng/mL em algum momento do acompanhamento. A proporção do número de pacientes que apresentam este aumento no PSA sérico aumenta significativamente de acordo com os valores de PSAi (p< 0,001).

Em relação ao número de pacientes que se submeteram à biópsia, houve uma significância estatística ao comparar estes dados em cada grupo. Quanto maior o valor do PSAi (grupos 2 e 3) maior a probabilidade destes pacientes serem submetidos à biópsia prostática em algum período do acompanhamento ($p < 0,001$).

Dos dois pacientes que se submeteram à biópsia no grupo 1 (PSAi $< 1,0$ ng/mL), nenhum atingiu seus valores de PSA acima de $3,0$ ng/mL durante todo o acompanhamento. Dos oito pacientes que realizaram biópsia no grupo 2 (PSAi $1,0-1,9$ ng/mL), apenas um permaneceu com seus valores de PSA abaixo de $3,0$ ng/mL e sete tiveram seu PSA elevado a valores acima de $3,0$ ng/mL. No grupo 3 (PSAi $2,0-2,9$ ng/mL), dos doze pacientes que realizaram biópsia prostática, todos tiveram em algum momento, o PSA acima de $3,0$ ng/mL.

Não houve pacientes no grupo 1 com diagnóstico de câncer de próstata. A proporção de pacientes com câncer aumentou no grupo 3 em comparação ao grupo 2, entretanto esta diferença não alcançou significância estatística no nível de confiança de 95% ($p > 0,05$).

Ainda que a proporção de pacientes com câncer de próstata e os submetidos à biópsia tenha sido maior no grupo 2 comparado ao grupo 3, esta diferença não foi estatisticamente significativa num nível de confiança de 95% ($p > 0,05$).

A taxa de detecção de câncer de próstata aumentou no grupo 3 (6,1%) em relação ao grupo 2 (1,7%), porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. ($p > 0,05$).

A tabela 2 mostra os três grupos de intervalos de PSAi relacionados à faixa etária dos pacientes na primeira consulta de rastreamento pra câncer de próstata (abaixo de 49 anos, entre 50 e 64 anos e acima de 65 anos de idade).

Tabela 2 – PSA inicial e idade.

Idade	Grupo 1 ($< 1,0$ ng/mL)	Grupo 2 ($1,0-1,9$ ng/mL)	Grupo 3 ($2,0-2,9$ ng/mL)	Total
≤ 49 anos	86 (58,5%) (34,5%)	47 (32,0%) (26,4%)	14 (9,5%)* (21,5%)	147 (29,9%)
50-64 anos	147 (48,8%) (59,0%)	115 (38,2%) (64,6%)	39 (13,0%)* (60,0%)	301 (61,2%)
≥ 65 anos	16 (36,4%) (6,4%)	16 (36,4%) (9,0%)	12 (27,3%)* (18,5%)	44 (8,9%)
Total	249 (50,6%)	178 (36,2%)	65 (13,2%)	492 (100%)

* Qui-quadrado para tendência linear ($p < 0,01$)

A idade apresentada pelos pacientes na primeira consulta de rastreamento para câncer de próstata variou de 25 a 90 anos, sendo que a média de idade foi de 53,78 anos. Cento e quarenta e sete pacientes (29,9%) iniciaram o rastreamento com idade igual ou inferior a 49 anos; 301 pacientes (61,2 %) encontravam-se na faixa etária entre 50 e 64 anos e apenas 8,9% (44 pacientes) tinham idade igual ou superior a 65 anos.

Entre os pacientes do grupo 1 (PSAi <1,0 ng/mL), a maioria (233 pacientes ou 93,5%) apresentou idade inferior a 65 anos. Nos pacientes com maior valor de PSAi (2,0-2,9 ng/mL), 78,5% apresentaram idade superior a 50 anos.

Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre idade e escala de PSAi ($p < 0,01$). A proporção de homens no grupo 3 (com PSAi de 2,0 a 2,9 ng/mL) aumenta linearmente de acordo com a idade, ou seja, quanto maior a idade do paciente, maior a chance de ele apresentar um PSAi de níveis mais elevados.

A tabela 3 relaciona os 3 grupos de PSAi com o número de consultas realizadas para prevenção do câncer de próstata no período da pesquisa.

Tabela 3 – PSA inicial e número de consultas realizadas.

Número de consultas	Grupo 1 (<1,0 ng/mL)	Grupo 2 (1,0-1,9 ng/mL)	Grupo 3 (2,0-2,9 ng/mL)	Total
2	85	56	14	155
3	76	51	17	144
4	40	26	7	73
5	24	21	10	55
6 ou mais	24 (9,6%)	24 (13,4%)	17 (26,1%)	65
Total	249	178	65	492

Proporcionalmente os pacientes que apresentaram maiores valores de PSAi tiveram maior número de visitas para realização do rastreamento para câncer de próstata (26,1% no grupo 3 em detrimento de 9,6% no grupo 1 e 13,4% no grupo 2).

Para testar a associação entre PSAi e número de avaliações de rotina realizadas, considerou-se os grupos 1 e 2 com baixos valores de PSAi e o grupo 3 com altos valores de PSAi. Também se estabeleceu como duas e três consultas poucas avaliações e 4 ou mais consultas muitas avaliações de rotina para prevenção de câncer de próstata. Assim, foi encontrada uma associação entre PSAi alto e número maior de consultas realizadas. Aqueles

com PSAi alto (grupo 3) apresentaram 40% a mais de consultas em relação à amostragem mais freqüente (grupos 1 e 2). (RR: 1.40 e $p < 0,05$).

Dentre os pacientes que realizaram apenas 2 consultas de rastreamento para câncer de próstata, 90,1% deles apresentaram PSAi $< 1,9$ ng/mL (grupos 1 e 2).

Analisou-se em cada grupo a presença de história familiar positiva (HF +) para câncer de próstata, apresentado na figura 1.

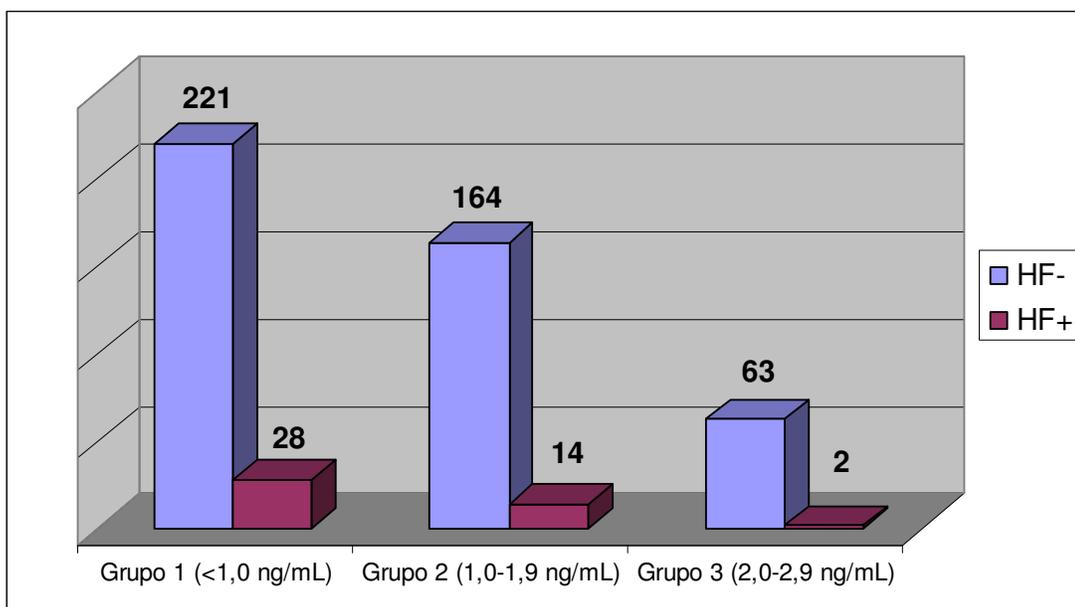


Figura 1 – PSA inicial e história familiar positiva para câncer de próstata.

A tabela 4 relaciona a presença de história familiar positiva e o diagnóstico de câncer de próstata durante o período da pesquisa.

Tabela 4 – História familiar positiva e câncer de próstata.

	Câncer -	Câncer +
HF -	441	7
HF +	44	0

Não houve pacientes com história familiar positiva e diagnóstico de câncer de próstata simultaneamente. Dentre toda população estudada, 8,94% apresentaram história familiar positiva para câncer de próstata.

A tabela 5 mostra a associação entre o PSAi e o tempo total de acompanhamento dos pacientes na clínica.

Tabela 5 – PSA inicial e tempo de acompanhamento.

Tempo de Acompanhamento	Grupo 1 (<1,0 ng/mL)	Grupo 2 (1,0-1,9 ng/mL)	Grupo 3 (2,0-2,9 ng/mL)	Total
< 3 anos	82 (52,9%) (32,9%)	53 (34,2%) (29,8%)	20 (12,9%) (30,8%)	155 (31,5%)
3 - 5 anos	121 (50,4%) (48,6%)	92 (38,3%) (51,7%)	27 (11,2%) (41,5%)	240 (48,8%)
> 5 anos	46 (47,4%) (18,5%)	33 (34,0%) (18,5%)	18 (18,5%) (27,7%)	97 (19,7%)
Total	249	178	65	492

Para testar a associação entre PSAi e tempo de acompanhamento, considerou-se apenas dois grupos: abaixo de três anos pouco tempo e maior ou igual a três anos um maior tempo de acompanhamento. Com estes parâmetros, não foi encontrada associação entre PSAi e o tempo total de acompanhamento.

A maioria dos pacientes (68,5%) teve um tempo de acompanhamento igual ou superior a três anos.

A tabela 6 correlaciona o tempo total de acompanhamento do paciente em consultas para rastreamento de câncer de próstata e a progressão do PSA para níveis acima de 3,0 ng/mL nos três grupos de PSAi.

Tabela 6 – Tempo de acompanhamento e progressão do PSA para níveis elevados (acima de 3,0 ng/mL) em cada grupo de PSAi.

Tempo de acompanhamento	Grupo 1 (<1,0 ng/mL)	Grupo 2 (1,0-1,9 ng/mL)	Grupo 3 (2,0-2,9 ng/mL)	Total
< 3 anos	3 (15,8%) (30%)	7 (36,8%) (19,4%)	9 (47,4%) (23,7%)	19
3 - 5 anos	6 (16,2%) (60%)	17 (45,9%) (47,2%)	14 (37,8%) (36,8%)	37
> 5 anos	1 (3,6%) (10%)	12 (42,8%) (33,3%)	15 (53,6%) (39,5%)	28
Total	10	36	38	84

Foi realizada a análise da probabilidade de progressão do PSA para níveis elevados (acima de 3,0 ng/mL) de acordo com o tempo de acompanhamento. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes no grupo 3 ao comparar tempo de acompanhamento menor que 3 anos (47,3%) ou maior que 3 anos (44,6%) (p=0.83).

A tabela 7 mostra a correlação entre tempo total de acompanhamento do paciente em consultas para rastreamento do câncer de próstata, a realização de biópsias e a ocorrência deste câncer.

Tabela 7 – Tempo de acompanhamento, realização de biópsia e ocorrência de câncer de próstata.

Grupos de pacientes separados de acordo com tempo de acompanhamento	< 3 anos	3 - 5 anos	> 5 anos	Total
Número de pacientes	155 (31,5%)	240 (48,8%)	97 (19,7%)	492
Pacientes que se submeteram à biópsia (%)	5 (22,7%)	7 (31,8%)	10 (45,5%)	22
Pacientes que apresentaram câncer de próstata	3 (42,8%)	3 (42,8%)	1 (14,3%)	7

Ainda que tenha sido encontrada uma incidência de biópsia 56% mais freqüente (RR: 1.56) nos pacientes com um maior tempo de acompanhamento (acima de 3 anos), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0.36$).

Não foi encontrada uma diferença significativa na probabilidade de ocorrência de câncer ao comparar tempo de acompanhamento. Entretanto, como o número de casos de câncer foi muito pequeno em ambos os grupos (tempo de acompanhamento menor que 3 anos, 3 casos e maior que 3 anos, 4 casos), nada pode se concluir a respeito.

A tabela 8 correlaciona a ocorrência de câncer de próstata e as faixas etárias dos pacientes.

Tabela 8 - Câncer de próstata e idade.

Idade	Câncer -	Câncer +	Total
≤ 49 anos	146	1	147
50-64 anos	297	4	301
≥ 65 anos	42	2	44
Total	485	7	492

A ocorrência de câncer se mostrou associada à idade. A incidência foi maior (RR: 2.56) entre aqueles com 50 anos ou mais, ainda que os resultados não tenham alcançado significância estatística devido ao pequeno número de casos de câncer de próstata nesta pesquisa.

Dentre os pacientes que tiveram o diagnóstico de câncer de próstata, a maioria (85,7%) apresentou idade igual ou superior a 50 anos. A média de idade apresentada pelos pacientes no momento do diagnóstico de câncer de próstata foi de 57,70 anos.

5 DISCUSSÃO

Os valores normais de PSA sérico total são aqueles inferiores a 4,0 ng/mL.⁷ No entanto, há alguns anos vários estudos vêm pesquisando um grupo de pacientes cujos valores do PSA inicial (primeiro exame de PSA realizado para rastreamento de câncer de próstata, PSAi) são inferiores ao limítrofe ou muito abaixo disto.^{18-27,33} Costumou-se rotular estes homens como de baixo ou extremo baixo risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma de próstata, baseado no fato de que há pequena probabilidade de aumento dos níveis de PSA para acima de 4,0 ng/mL e subsequente desenvolvimento da doença por vários anos após a primeira avaliação para o rastreamento deste câncer.¹⁹

A importância destas pesquisas sobre esta classe de homens repousa sobre o fato de que eles são a maioria da população masculina. Mais de 70% dos homens entre 55 e 74 anos que se submetem a exames de rotina para o câncer de próstata, apresentam valores de PSA menores que 3,0 ng/mL.^{17,18} No estudo de Hugosson *et al.*²⁰ com 9972 homens entre 50 e 65 anos de idade, pacientes com PSA menor que 1,0 ng/mL perfizeram aproximadamente 50% da população rastreada. No presente estudo, dos 1000 pacientes avaliados, 492 preencheram os critérios e apresentaram PSAi abaixo de 3,0 ng/mL, portanto, 49,2% desta população pertence a um grupo de baixo risco para o câncer de próstata.

Para esclarecer o comportamento clínico e o perfil destes indivíduos com baixos valores de PSA e baixo risco de desenvolvimento desta doença, os 492 pacientes foram divididos em três grupos de acordo com seu PSAi: grupo 1 (PSAi menor que 1,0 ng/mL) grupo 2 (PSAi de 1,0 a 1,9 ng/mL) e grupo 3 (PSAi de 2,0 a 2,9 ng/mL). O mesmo critério foi utilizado por Schröder *et al.*¹⁸ que analisaram 5.771 pacientes com PSAi menor que 3,0 ng/mL e que após 4 anos passaram por uma nova avaliação de rastreamento para câncer de próstata. Na sua amostra, 45,4% dos pacientes tiveram PSAi menor que 1,0 ng/mL, 39,3% entre 1,0 e 1,9 ng/mL e 15,3% entre 2,0 e 2,9 ng/mL.¹⁸ No estudo de Ito *et al.*²¹ com uma amostra de 8.595 pacientes, a distribuição entre os grupos foi semelhante: 52,6% apresentaram PSAi menor que 0,99 ng/mL, 31,7% entre 1,0 e 1,99 ng/mL e 15,6% entre 2,0 e 4,0 ng/mL. Outro estudo um pouco mais recente do mesmo autor²² rastreou 13.394 pacientes entre 50 a 79 anos de idade e encontrou 5.963 pacientes (44,5%) com PSAi menor ou igual a 4 ng/mL, sendo que destes, 56,3% apresentaram PSAi menor que 1,0 ng/mL, 29,4% entre 1,1 e 2,0 ng/mL e 9,7% entre 2,1 e 3,0 ng/mL. Ainda, no estudo de Lujan *et al.*³³ com 1.097

homens rastreados entre 50 e 75 anos, 45,3% tiveram PSA menor que 1,0 ng/mL, 40,0% entre 1,0 e 2,99 ng/mL e apenas 14,7% acima de 3,0 ng/mL. Na presente pesquisa os valores encontrados foram muito semelhantes: 50,6% (249 pacientes) encontraram-se no grupo 1, 36,2% (178 pacientes) no grupo 2 e 13,2% (65 pacientes) no grupo 3, corroborando com os resultados dos quatro estudos supracitados. Portanto, vê-se que nesta classe de pacientes com valores normais de PSA, que já é a grande fatia da população que se submete ao rastreamento, a maioria - em média 50% - têm um valor de PSA muito baixo, o que classifica estes homens numa categoria de baixíssimo risco para o câncer de próstata.

Para confirmar esta realidade é imprescindível que se leve em conta o seguimento destes pacientes, analisando a ocorrência da progressão do PSA para níveis mais elevados ao longo do tempo. Um dos critérios de inclusão nesta pesquisa foi ter um tempo de acompanhamento maior ou igual a 2 anos, para que se pudesse avaliar a mudança do PSA a longo prazo. Quanto ao número de pacientes que apresentaram uma progressão do PSA para níveis acima de 3,0 ng/mL, houve um aumento significativo ao comparar os três grupos de PSAi. Ou seja, quanto maior o valor do PSAi (grupos 2 e 3), maior a chance de haver aumento do PSA para valores maiores que 3,0 ng/mL em algum momento do acompanhamento ($p < 0,001$). Além disso, viu-se que este padrão de progressão do PSA foi muito baixo entre os indivíduos com menores valores de PSAi ($< 1,0$ ng/mL), correspondendo a apenas 4% deste grupo.

Este resultado é semelhante ao de vários outros autores que relataram a progressão do PSA em programas de rastreamento. Há 10 anos um estudo com 10.248 homens de idade superior a 50 anos percebeu que após 4 anos de consultas de rastreamento com PSA num intervalo de 6 meses, somente 4% dos pacientes com PSAi inferior a 2,5 ng/mL apresentaram conversão deste valor para acima de 4,0 ng/mL.³⁴ Logo após, outra publicação concluiu que quando o PSAi é menor que 2,0 ng/mL, uma conversão para valores acima de 5,0 ng/mL mesmo após 4 anos é um raro evento. No entanto, o risco desta conversão cresce conforme o valor do PSAi aumenta para valores acima de 2,0 ng/mL. Com este mesmo estudo, Carter foi um dos pioneiros a sugerir um aumento no intervalo de tempo entre os testes de rastreamento (a cada dois anos) para estes pacientes com PSAi menor que 2,0 ng/mL, pois o risco de conversão para valores maiores que 5,0 ng/mL é insignificante neste grupo.¹⁷

Ito *et al.*²³ através de um programa de rastreamento no Japão com 7.757 homens com até 79 anos de idade, encontraram 559 pacientes (7,2%) com PSAi menor ou igual a 4,0 ng/mL e que apresentaram um aumento do PSA para valores acima de 4,0 ng/mL após 5 anos de acompanhamento. As taxas cumulativas de chances de não-progressão do PSA em 5 anos

foram de 98,7%, 92,9%, 70,3% e 38,5% para indivíduos com PSAi menor ou igual a 1,0, 1,1 a 2,0, 2,1 a 3,0, e 3,1 a 4,0, respectivamente. As taxas de não-progressão foram significativamente menores de acordo com o aumento dos valores do PSAi, independente da idade dos pacientes.²³ Mais uma vez nota-se a clara relação entre o PSAi e a progressão do PSA para valores maiores ao longo do tempo.

Crawford *et al.* também avaliaram a progressão do PSA em 27.863 participantes do *United States Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO) do *National Cancer Institute*.²⁴ As mudanças no PSA após 5 anos são descritas de acordo com os valores do PSAi. Para os valores de PSAi entre 0 e 1,0, 1,0 e 2,0, 2,0 e 3,0, 3,0 e 4,0 ng/mL, a percentagem de pacientes que obtiveram uma progressão do PSA para valores acima de 4,0 ng/mL após 5 anos em cada grupo foi de 1,6%, 7,6%, 34,6%, e 83% respectivamente, confirmando a proposição de Carter com relação ao risco de progressão do PSA relacionado ao valor do PSAi. Naquele estudo, 98,8% dos pacientes com PSAi entre 1,0 e 2,0 ng/mL mantiveram seus valores de PSA baixos no ano subsequente.²⁴ Paez *et al.* estudaram a mudança do PSA ao longo do tempo em 21.169 indivíduos com um PSAi menor que 4,0 ng/mL provenientes do *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC).²⁵ Num período de 42 meses, apenas 4,5% (960 indivíduos) converteram o PSA para valores acima de 4,0 ng/mL. As taxas de probabilidade de conversão do PSA para valores acima de 4,0 ng/mL foram de 0,62% para os pacientes com PSAi menor que 1,0 ng/mL, 4,1% para os que possuíam PSAi entre 1,0 e 2,5 ng/mL, e 37,4% para os que possuíam PSAi maior que 2,5 ng/mL.²⁵ Ambos autores citados concluíram concordando com Carter *et al.*:¹⁷ intervalos de tempo mais longos entre cada consulta de rastreamento deveriam ser aplicados a pacientes com baixos valores de PSA (menores que 2,0 ng/mL) detectados no início do acompanhamento.

Outra pesquisa percebeu que nenhum dos 2.950 homens com PSAi menor ou igual a 1,0 ng/mL obtiveram um incremento deste valor para acima de 3,0 ng/mL após dois anos de acompanhamento.²⁰

No estudo já citado de Schröder *et al.*,¹⁸ a progressão do PSA para valores acima de 3,0 ng/mL ocorreu de forma relativamente semelhante à presente pesquisa. Entre os pacientes do grupo 1 (com PSAi menor que 1,0 ng/mL), a progressão ocorreu em apenas 0,9% dos casos e entre aqueles com PSAi entre 1,0 e 1,9 ng/mL (grupo 2) a progressão aconteceu em 9,3% dos casos. Ele relata que com este estudo há uma confirmação da baixa taxa de progressão do PSA entre os pacientes com PSAi menor que 2,9 ng/mL, mas especialmente entre aqueles com valores de PSAi abaixo de 2,0 ng/mL (média de progressão de 4,8%). Com

isto, Schröder também concorda com a primeira publicação,¹⁷ sugerindo intervalos maiores de tempo entre as avaliações para pacientes com PSAi menores que 2,0 ng/mL.¹⁸

Após Carter¹⁷ muitos autores publicaram propostas de aumento do intervalo de tempo entre cada avaliação de rastreamento para o câncer de próstata. A bibliografia é vasta sobre o assunto e as propostas e justificativas, as mais variadas. A maioria afirma que o valor do PSAi é o principal exame para classificar o indivíduo e sugerir a frequência em que deverá realizar as avaliações futuras.¹⁸⁻²⁷ Além disso, a taxa de detecção do câncer de próstata vinculada com o valor do PSAi é importante para a determinação da periodicidade do acompanhamento, visando minimizar os custos do rastreamento, porém evitando atrasos no diagnóstico precoce do câncer de próstata devido ao aumento do intervalo entre as consultas.²¹

No presente estudo o número dos pacientes submetidos à biópsia de próstata foi significativamente maior entre os que possuíram PSAi maior (grupos 2 e 3). Porém, não se conseguiu estabelecer os critérios precisos para a realização da biópsia prostática, visto que suas indicações sofreram grandes mudanças ao longo dos anos.³⁵ Ademais, mesmo as atuais indicações são numerosas - às vezes controversas^{9,35} - e a literatura que abrange o assunto é vasta e ainda não estabeleceu conclusões categóricas sobre o tema.⁹ O tradicional valor limite de PSA para a indicação de biópsia prostática é 4,0 ng/mL, mas há uma discussão recente sobre este assunto e vários estudos apóiam a idéia de baixar o valor do PSA para recomendação deste exame³⁶ baseados na confirmação de que a prevalência do câncer de próstata é significativa entre os pacientes com PSA abaixo de 4,0 ng/mL.³⁷

Numa publicação recente sobre a progressão do PSA e rastreamento do câncer de próstata, a taxa de pacientes que se submeteram à biópsia prostática também aumentou de acordo com o valor do PSAi: 0,8%, 8,0% e 42,7% dos pacientes com PSAi menor do que 1,0 ng/mL, entre 1,0 e 1,9 ng/mL e entre 2,0 e 2,9 ng/mL respectivamente realizaram biópsia prostática. Analisando o total de pacientes, aproximadamente 10% dos indivíduos realizaram biópsia,¹⁸ enquanto que no presente trabalho somente 4,5% submeteram-se a este exame.

Com relação à prevalência de câncer de próstata na população estudada, esta foi extremamente baixa. Houve apenas sete casos de câncer de próstata detectados, o que correspondeu a 1,4% do total de pacientes. Nenhum paciente com PSAi menor que 1,0 ng/mL apresentou este câncer durante todo o acompanhamento; a proporção de pacientes diagnosticados no grupo 3 aumentou em relação ao grupo 2, porém este achado não foi significativo e nenhuma conclusão pode ser realizada a respeito devido ao diminuto número de casos da doença nesta pesquisa.

Também no estudo de Hugosson *et al.* nenhum indivíduo com PSAi menor que 1,0 ng/mL apresentou câncer de próstata após dois anos (50,4% do total da população estudada).²⁰ Outro estudo do mesmo autor comprovou que pacientes que permaneceram com baixos valores de PSA sérico, mantiveram-se numa condição de baixo risco para o câncer de próstata por até 15 anos.³⁸ Numa pesquisa realizada há 11 anos, o risco de desenvolvimento de câncer de próstata foi pequeno entre os pacientes com baixos níveis de PSA sérico e este risco foi mais do que dobrado em indivíduos com PSA entre 1,01 e 1,50 ng/mL quando comparados com aqueles com PSA menor que 1,0 ng/mL.³⁹ Roobol *et al.* encontrou uma taxa de detecção de câncer de próstata de apenas 0,47% em 8 anos de seguimento nos pacientes com PSAi menor ou igual a 1,0 ng/mL, que corresponderam a 42% da população entre 55 e 65 anos de idade rastreada neste estudo.²⁶

A taxa de detecção de câncer de próstata aumentou substancialmente – aproximadamente 80 vezes – no grupo com PSAi de 2,0 a 3,0 ng/mL em comparação ao grupo com PSAi menor que 1,0 ng/mL (que foi de 0,15%) na publicação de Schröder *et al.*¹⁸

Este estudo assim como o de vários autores^{18,20,26,39} chegou a um resultado de baixa prevalência de câncer de próstata entre pacientes que apresentam baixos valores de PSAi e mantêm nestes níveis ao longo do tempo. Este fato associado ao que já foi comentado sobre a baixa probabilidade de progressão do PSA para níveis mais elevados em pacientes com PSAi baixo é que dá suporte aos inúmeros autores - e a este estudo - em sugerir um aumento do intervalo de tempo entre as consultas de rastreamento para o câncer de próstata e afirmar que pacientes com baixos valores de PSAi não se beneficiam de exames de rotina anuais.²⁷

Entre esses autores, Ito *et al.* tem publicado estudos recentes com a população japonesa que se submete a programas de rastreamento para o câncer de próstata.^{19,21-23} Em uma delas,²¹ encontrou 88,9% dos homens avaliados com idade superior a 50 anos e PSAi igual ou menor a 4,0 ng/mL. Ele recomenda um intervalo de tempo de 3 anos entre cada consulta para homens com PSAi abaixo de 1,0 ng/mL. Já para homens com PSAi entre 1,0 e 4,0 ng/mL, a medida anual do PSA deve ser realizada, pois estes pacientes estariam numa condição de maior risco para o desenvolvimento do câncer de próstata no futuro.²¹ Em 2003 este mesmo autor publicou um estudo que investigou a probabilidade de desenvolvimento de câncer de próstata e aumento do PSA em homens com PSAi igual ou menor a 4,0 ng/mL. Ele concluiu que os intervalos de re-consultas devem ser estipulados de acordo com o PSAi de cada paciente: a cada 3 a 5 anos, 1 a 2 anos e anualmente para pacientes com PSAi igual ou inferior a 1,0 ng/mL, de 1,1 a 2,0 ng/mL e de 2,1 a 4,0 ng/mL respectivamente.²² Na publicação seguinte ele enfatiza este mesmo intervalo para o rastreamento individual dos

pacientes. Já para programas de rastreamento em massa os intervalos devem ser os mesmos, exceto para homens com PSAi entre 1,1 a 2,0 ng/mL, que devem ser reavaliados anualmente a fim de se evitar o diagnóstico tardio do câncer de próstata.²³ Em 2004 este autor sugeriu um aumento ainda maior de tempo entre as avaliações - de 4 a 5 anos - para homens com PSAi de extremo baixo valor (menor ou igual a 1,0 ng/mL). Ele afirma que esta rotina diminuiria os custos sem comprometer a sensibilidade do exame.¹⁹ Em todas as publicações ele enfatiza que a determinação de um intervalo de tempo ideal entre cada consulta de rastreamento é uma das principais questões a serem resolvidas em programas de prevenção do câncer de próstata, não somente para diminuir morbidade de exames desnecessários, mas também para a diminuição dos custos envolvidos neste processo.^{19,21-23}

Num encontro anual do *American Society of Clinical Oncology* em 2002, Crawford apresentou uma pesquisa que visou a determinação da mudança do PSA ao longo de 5 anos em pacientes do PLCO *Screening Trial*.²⁴ Nos anos seguintes este foi um dos trabalhos mais citados entre os autores que preconizam o aumento do intervalo de tempo entre as avaliações de rotina. Ele conclui dizendo que um intervalo de 5 anos para homens com PSAi abaixo de 1,0 ng/mL e a cada 2 anos para homens com PSAi entre 1,0 e 2,0 ng/mL iria reduzir em 55% o número de exames de PSA realizados e iria deixar passar somente uma pequena percentagem de homens com possíveis testes de PSA aumentados. As estimativas de redução de custos estão na ordem de um bilhão de dólares ao ano nos Estados Unidos.²⁴

Outro estudo ainda afirma que exames anuais de PSA não trazem benefícios, especialmente àqueles pacientes cujo PSAi é muito baixo. Porém, intervalos maiores que 4 anos podem ser inadequados aos pacientes com PSAi acima de 2,5 ng/mL em virtude da chance de conversão para valores maiores de PSA.²⁵

Também preconizam a determinação dos intervalos vinculados aos valores de PSAi outros autores. O diagnóstico de câncer de próstata 4 anos após a realização do primeiro exame de PSA apresenta uma forte correlação com o valor deste exame.¹⁸ Hugosson *et al.* concluíram sua pesquisa afirmando que pacientes com PSAi abaixo de 1,0 ng/mL tem 0% de risco de incremento nos valores de PSA para acima de 3,0 ng/mL ou mesmo de apresentar um adenocarcinoma de próstata em 2 anos de acompanhamento. Ele sugere, inclusive, que intervalos de tempo maiores poderiam ser administrados a estes pacientes. Para pacientes com PSAi entre 1,0 e 2,0 ng/mL, exames bianuais devem ser preconizados, enquanto que para valores de PSAi maiores, intervalos menores que 2 anos devem ser recomendados devido ao risco de desenvolvimento do câncer de próstata neste grupo.²⁰ Roobol *et al.* sugeriram recentemente que uma estratégia de rastreamento a cada 8 anos para homens com PSAi

abaixo de 1,0 ng/mL seria suficiente, o que diminuiria substancialmente os custos e a morbidade de visitas de rotina freqüentes, com um risco mínimo de diagnósticos de estadios avançados de câncer de próstata.²⁶

Há autores que além de advogarem um aumento do intervalo interconsultas, ainda sugerem um início mais antecipado das avaliações de rotina entre os homens.^{27,29,31} Níveis normais, porém mais elevados (limítrofes) de PSA em homens de meia idade podem revelar uma predisposição ao desenvolvimento do câncer de próstata mais do que uma década antes do diagnóstico confirmado. Assim, intervenções que previnam o desenvolvimento do câncer devem ser iniciados precocemente.²⁷ Outro autor sugere que o rastreamento deve ser iniciado aos 40 anos de idade, repetido aos 45 anos e após os 50 anos, devam ser realizadas consultas bianuais;³¹ esta estratégia seria mais efetiva no sentido de prevenir mortes por câncer de próstata e diminuir os custos quando comparada com as recomendações atuais, já que selecionaria os homens desde cedo de acordo com o PSAi para um adequado acompanhamento no futuro.^{27,31} Carter apresenta três razões pelas quais acredita que o rastreamento iniciado mais cedo e com menor freqüência seria mais efetivo: primeiro que o câncer de próstata tem o início do seu desenvolvimento em idade mais jovem; segundo, homens mais jovens têm maiores chances de apresentarem doença curável; e terceiro, a janela de oportunidade para a detecção do câncer em estadios em que a cura é possível é grande. Ele preconiza um início das avaliações aos 40 anos de idade e com uma freqüência menor do que a recomendada atualmente.²⁹

Outras pesquisas sugerem um intervalo de tempo a cada 2 anos entre as avaliações^{28,30} com a justificativa de não aumentar os riscos do diagnóstico tardio do câncer de próstata, além de diminuir a morbidade e os custos relacionados ao número de biópsias prostáticas.^{28,32} Sandblom *et al.* ainda afirmam que esta atitude evitaria também o superdiagnóstico de tumores clinicamente insignificantes, cuja detecção aumenta com o aumento da freqüência das avaliações de rotina.³²

O conceito de tumores clinicamente insignificantes foi relatado por Epstein *et al.*, que classificaram estes como sendo tumores menores que 0,5 cm³, patologicamente confinados à próstata e sem componentes do escore de Gleason maiores ou iguais a 4 ou 5.⁴⁰ Os autores perceberam que 26% dos cânceres de próstata estudados tratavam-se de tumores insignificantes.⁴⁰ Tumores com volume menor que 1,0 cm³ geralmente não geram níveis de PSA maiores que 4,0 ng/mL. Acredita-se que o diagnóstico destes cânceres não tenha importância clínica^{36,41} e que muitos pacientes têm uma sobrevida independente de serem portadores da doença, sem que esta traga riscos para a saúde global do indivíduo.⁴² Assim, o

diagnóstico destes tumores clinicamente insignificantes só sujeitaria estes pacientes ao fardo do diagnóstico do câncer e a uma morbidade desnecessária de exames e tratamentos, sem diminuir a mortalidade associada a esta doença.^{9,41} O estadió e as características patológicas dos tumores diagnosticados não foi o foco desta pesquisa, portanto nada pode ser mencionado a respeito da significância clínica dos mesmos.

Por outro lado, alguns autores acreditam que o aumento do intervalo de tempo entre as avaliações de rastreamento (para 2 ou 4 anos) acarretaria num atraso significativo do diagnóstico em uma grande parte dos homens com câncer de próstata e que as conseqüências geradas por este atraso no que diz respeito ao tratamento são imprevisíveis.³⁵ Um autor afirma em sua pesquisa que um intervalo de 4 anos entre as avaliações teria atrasado o diagnóstico de 77% dos homens portadores de câncer de próstata (em média 23 meses) e que uma grande parte dos homens rastreados anualmente possuíam tumores potencialmente agressivos e somente a minoria possuía tumores insignificantes.³⁵ Também Schröder *et al.* afirmam que as atuais estratégias de rastreamento (que aceitam o valor normal de PSA até 4,0 ng/mL) não detectam um grande número de cânceres em homens com baixos valores de PSA. Além disso, aproximadamente metade destes tumores possui características agressivas apesar de serem órgão-confinados.⁴³ O mesmo autor ainda afirma que baixos valores de PSA no primeiro exame de rastreamento não excluem estes pacientes de desenvolverem cânceres agressivos nos futuro.¹⁸ Um importante número de cânceres podem ser detectados em níveis de PSA menores que 4,0 ng/mL e a diminuição deste valor (ponto de corte) no rastreamento para câncer de próstata é defendido por alguns autores^{33,36} por possivelmente aumentar a sensibilidade deste teste para o diagnóstico da doença. No entanto, se o valor do PSA normal estabelecido diminuir, haverá um aumento do número de indicações de biópsias prostáticas, aumentando o risco do diagnóstico e tratamento de doenças clinicamente insignificantes.³⁷ Krumholtz *et al.* acreditam que a diminuição do ponto de corte para 2,6 ng/mL para a indicação de biópsia prostática levaria ao aumento da detecção de tumores órgão-confinados, ou seja, de estádios mais favoráveis, sem que houvesse um aumento do número de diagnósticos de tumores clinicamente insignificantes.⁴⁴

No presente estudo a média de idade dos pacientes na primeira consulta de rastreamento para o câncer de próstata foi de 53,78 anos. Vê-se que nesta população a idade média de início das avaliações está muito próxima ao que é preconizado pela ACS¹⁵ e AUA,¹⁶ que é de 50 anos. No entanto, este valor pode estar subestimado já que a população estudada pertence a uma clientela de uma clínica particular, pertencentes às classes média e alta, que possuem convênio médico ou pagam particularmente pelas consultas. Provavelmente homens

que pertencem a classes sociais mais baixas e têm menos acesso ao serviço médico público brasileiro iniciam as avaliações de rotina para o câncer de próstata mais tardiamente ou nem mesmo têm a informação necessária para tal. Grubb *et al.* encontraram uma idade média no início do rastreamento muito semelhante: 54 anos.⁴⁵ Em outros estudos, a idade média na primeira consulta de rastreamento foi mais elevada: 59,5 anos,⁴⁶ 60,2 anos,²⁵ 61,1 anos,³³ 62 anos⁴² e 63,1 anos.⁴⁷

Foi encontrada uma associação entre idade e escala de PSAi: quanto maior a idade do paciente, maior a chance de apresentar maiores valores de PSA. Em outros trabalhos também se pode perceber uma nítida relação entre estas duas variáveis.^{34,42,47} Com o passar dos anos há um aumento gradual e natural da glândula (aumento benigno da próstata) e conseqüentemente, os níveis de PSA em homens mais velhos quando comparados aos mais jovens são maiores, mas sem que isto corresponda a qualquer patologia. Assim, há sugestões de que para aumentar a especificidade do teste, seja montada uma referência idade-específica para valores de PSA, onde valores mais elevados em homens com idades mais avançadas seriam considerados normais.⁴² Este fato ainda pode ser observado por um achado deste estudo, que entre os pacientes com PSAi menor que 1,0 ng/mL, a maioria (93,5%) apresentou idade inferior a 65 anos. Smith *et al.* relatam ainda que a idade na primeira avaliação foi uma forte predição à conversão do PSA para valores mais elevados durante o acompanhamento.³⁴

Entre os pacientes que apresentaram câncer de próstata, a idade média no momento do diagnóstico foi de 57,7 anos, o que é considerada uma faixa etária jovem. Porém, a prevalência de câncer de próstata neste estudo foi muito baixa, o que limita a análise com relação a estes achados. A média de idade dos pacientes no diagnóstico de câncer de próstata encontrada em outros estudos foi de 63,⁴⁸ 65,3⁴⁶ e 68,2 anos.⁴⁹ Yao *et al.* encontraram uma média de idade no diagnóstico de 72 anos, mas a população estudada foi somente homens com idade superior a 65 anos.²⁸ No presente estudo 85,7% dos pacientes que desenvolveram câncer de próstata apresentaram idade superior a 50 anos. A própria ocorrência do câncer de próstata mostrou-se associada à idade, no entanto mais uma vez conclusões significativas não podem ser tiradas devido aos pequenos números. Em outro estudo a taxa de detecção de câncer de próstata aumentou com a idade significativamente.⁴⁷

Com relação ao número de consultas realizadas pelos pacientes durante o período compreendido na pesquisa, foi encontrada uma associação significativa entre pacientes com PSAi mais alto e maior número de consultas (40% a mais em relação aos pacientes com PSAi mais baixos). Este achado é importante e corrobora com o que já foi comentado a respeito da frequência de visitas de rotina e níveis de PSA. Pacientes com níveis de PSA mais elevados

devem ter a recomendação de visitas de rotina mais freqüentes, acarretando assim, num maior número de consultas ao final de um tempo de acompanhamento. Viu-se também que 90,1% dos pacientes que realizaram apenas 2 consultas de rastreamento apresentaram PSAi menor que 1,9 ng/mL, talvez até comprovando que as novas recomendações de alguns autores (sobre o aumento do intervalo de tempo entre as consultas para pacientes com níveis de PSA mais baixos) já estão sendo empregadas nesta população. Outra pesquisa encontrou uma média de 3 avaliações de rotina realizadas em 5,5 anos de acompanhamento⁴⁶ e outra, 7 avaliações em 8 anos de acompanhamento.³⁵ Outra pesquisa encontrou uma média de 8 exames de PSA realizados por cada paciente, sendo que 96,2% dos homens realizaram 7 ou mais exames.³⁷

Dentre os fatores de risco não-modificáveis do câncer de próstata, a etnia negra e a história familiar positiva ganham destaque.^{1,50} Americanos afro-descendentes com TR e PSA normais têm a taxa de detecção de câncer de próstata dobrada em relação a homens brancos.⁵⁰ Além disso, têm maiores chances de apresentarem níveis de PSA mais elevados (maiores que 8,0 ng/mL) do que os brancos.⁵¹ Este estudo não levou em consideração a etnia dos pacientes haja vista a subnotificação referente a estes dados nos prontuários.

Quanto à história familiar, não houve correlação entre a presença desta e níveis de PSAi mais elevados. Do contrário, aparentemente houve uma maior incidência de pacientes com história familiar positiva no grupo com menores valores de PSAi. Este fato provavelmente ocorreu devido ao menor número de pacientes pertencentes aos grupos 2 e 3 em relação ao grupo 1; ou os pacientes com história familiar positiva têm uma tendência em procurar o acompanhamento para prevenção do câncer de próstata mais precocemente e assim, obtêm-se valores mais baixos de PSAi nesta população. Ademais, a dificuldade na obtenção de histórias familiares confiáveis prejudica a notificação. Há uma grande proporção de pacientes que não têm certeza ou desconhecem o diagnóstico entre os familiares. Outro autor também encontrou dificuldades na obtenção destes dados e também achou uma maior incidência de história familiar positiva entre aqueles com menores valores de PSAi.⁵¹

O risco de desenvolvimento do câncer de próstata é duplicado em homens que possuem pai ou irmão afetados e o risco é ainda maior para homens com múltiplos familiares de primeira geração afetados. A possível causa advém da herança de genes susceptíveis, mas também pode ser influenciado pela exposição ambiental comum sofrida por estes homens.¹ Neste estudo não houve pacientes com câncer de próstata e história familiar positiva simultaneamente, fato que pode ser explicado pela baixa prevalência da doença neste estudo e também pelas adversidades de notificação da história familiar nos prontuários. No entanto, vários estudos encontraram uma significativa correlação entre história familiar e maiores

chances de desenvolvimento de câncer de próstata.^{37,50} Eggener *et al.* apesar de não terem encontrado significância estatística, viram que homens com história familiar positiva apresentaram maiores taxas de diagnóstico de câncer de próstata e sugerem que estes pacientes devem ser acompanhados com maior frequência e terem suas biópsias prostáticas repetidas se estas se apresentarem negativas num primeiro momento.⁵² Thompson *et al.* além de encontrarem significância com a detecção de câncer de próstata, ainda afirmam que a história familiar está fortemente relacionada ao aumento do PSA ao longo dos anos.³⁷ Dentre toda a população estudada no presente estudo, a taxa de história familiar positiva foi de 8,94%.

Esta pesquisa por ser observacional, com delineamento longitudinal retrospectivo apresentou algumas limitações. Uma delas é no que diz respeito à determinação do período de tempo em que cada paciente deveria retornar para uma nova avaliação de rotina para prevenção do câncer de próstata. Não foi possível estabelecer uma periodicidade fixa para cada grupo de pacientes, visto que cada um tinha uma indicação particular do seu examinador para o retorno além de que muitos não seguiam as recomendações. Além disso, o tempo total de acompanhamento também foi aleatório para cada paciente, pois por ser esta uma pesquisa retrospectiva, não foi possível uma determinação exata de início e fim do rastreamento para toda a amostra. A maioria dos pacientes (68,5%) teve um tempo de acompanhamento igual ou superior a três anos. Ellis *et al.* encontraram um tempo médio de acompanhamento entre seus pacientes de 5,5 anos.⁴⁶

Não foi encontrada, neste estudo, significância estatística entre maior tempo de acompanhamento e progressão do PSA para níveis elevados (acima de 3,0 ng/mL), assim como de ocorrência de câncer de próstata. A realização de biópsia prostática foi 56% maior entre aqueles com maior tempo de acompanhamento, mas esta diferença não atingiu significância estatística.

Outra limitação foi a avaliação dos resultados de testes séricos de PSA sem levar em consideração o exame de toque retal realizado, cuja alteração pode ter sido causa da indicação de algumas biópsias prostáticas aqui notificadas.

Até o momento nada se comprovou sobre o rastreamento do câncer de próstata influenciar na diminuição da mortalidade desta doença. Sabe-se que a mortalidade associada ao câncer de próstata vem decaindo desde a década de 1990, o que coincidiu com a introdução do PSA na prática clínica.⁹ Porém, somente após a finalização de estudos como o *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*¹³ e o *United States Prostate,*

*Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)*¹⁴ é que conclusões definitivas sobre a eficácia do rastreamento para o câncer de próstata poderão ser pronunciadas.

6 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que:

1. Em pacientes com baixo risco de desenvolvimento do câncer de próstata, quanto maior é o valor do PSA no início do rastreamento, maior será a probabilidade deste valor aumentar para níveis acima de 3,0 ng/mL ao longo do acompanhamento
2. Para pacientes com PSAi menor que 1,0 ng/mL, a probabilidade de progressão deste valor para acima de 3,0 ng/mL é muito baixa (4%) no período de tempo analisado.
3. A prevalência do câncer de próstata na população estudada é muito baixa (1,4%) e nenhum paciente com PSAi menor que 1,0 ng/mL foi diagnosticado com esta doença durante todo o acompanhamento.
4. O aumento do intervalo de tempo entre as consultas de rastreamento para o câncer de próstata, principalmente entre os pacientes com PSAi abaixo de 1,0 ng/mL, é viável tendo em vista a baixa taxa de progressão do PSA e baixa prevalência de câncer de próstata nesta população.
5. Pacientes com valores muito baixos de PSAi não se beneficiam de exames de rotina anuais.
6. O aumento do intervalo de tempo entre os exames em homens com baixo risco acarretaria numa diminuição da morbidade de consultas e exames desnecessários e numa grande redução dos custos anuais relacionados ao rastreamento do câncer de próstata, sem, no entanto, aumentar o risco do diagnóstico tardio da doença nesta população.
7. A idade média de início do rastreamento para câncer de próstata nesta população é de 53,78 anos. Quanto maior a idade no início do rastreamento, maior a probabilidade deste paciente em apresentar um PSA de níveis mais elevados. A idade média no momento do diagnóstico de câncer de próstata é de 57,70 anos. A incidência de câncer de próstata é maior entre os pacientes com idade igual ou superior a 50 anos.
8. Quanto maior o valor do PSA no início do rastreamento, maior a probabilidade deste paciente ser submetido à biópsia prostática em algum momento do acompanhamento.
9. Pacientes com PSAi maior, entre 2,0 e 2,9 ng/mL, têm 40% mais procura por consultas para o rastreamento do câncer de próstata em relação aos pacientes com PSAi mais baixos.

10. Não há correlação entre a presença de história familiar positiva e níveis de PSAi mais elevados. A taxa de incidência de história familiar positiva é de 8,94% e não há pacientes com diagnóstico de câncer de próstata e história familiar positiva para a doença.

11. Não há relação entre tempo maior de acompanhamento no rastreamento para câncer de próstata e PSAi mais elevado, nem tampouco com a progressão do PSA. A maioria dos pacientes (68,5%) tem um tempo de acompanhamento igual ou superior a três anos.

12. A realização de biópsias prostáticas é 56% mais freqüente em pacientes com tempo de acompanhamento maior que 3 anos, porém não há relação de tempo com a ocorrência de câncer de próstata nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology*. 2003;62 Suppl 1:3-12.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:10-30.
3. INCA – Instituto Nacional do Câncer [homepage na Internet]. Brasília-DF: Ministério da Saúde; c1996-2006 [acesso em 2006 Jan 22]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5
4. Thompson IM, Ernst JJ, Gangai MP, Spence CR. Adenocarcinoma of the prostate: results of a routine urological screening. *J Urol*. 1984;132:690-2.
5. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979;17:159-63.
6. 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;317:909-16.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991;324:1156-61.
8. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessela RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 1992;147:841-5.
9. Shah JB, Reese AC, McKiernan JM, Benson MC. PSA Updated: Still Relevant in the New Millenium? *Eur Urol*. 2005;47:427-32.
10. Lin DW: PSA for Screening, Diagnosis, and Management of Prostate Cancer. A Comprehensive Update. [homepage na Internet]; c2005-06 [acesso em 2005 Dez 21]. Disponível em: http://www.medscape.com/viewprogram/4766_pnt
11. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem*. 1991;37:1618-25.
12. Schmid HP, Riesen W, Prikler L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Clin Rev in Oncol/Hematol*. 2004;50:71-8.
13. Roobol MJ, Schroder FH. European randomized study of screening for prostate cancer: achievements and preservation. *BJU Int*. 2003;92 Suppl 2:117-22.
14. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Cornett JE. Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute. *J Urol*. 1994;152:1905-9.

15. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ; American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:41-52.
16. Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, et al. Prostate-specific antigen best practice policy - part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology.* 2001;57:217-24.
17. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA.* 1997;277:1456-60.
18. Schröder FH, Raaijmakers R, Postma R, Kwast TH, Roobol MJ. 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *J Urol.* 2005;174:489-94.
19. Ito K, Yamamoto T, Suzuki K, Kurokawa K, Yamanaka H. The risk of rapid prostate specific antigen increase in men with baseline prostate specific antigen 2,0 ng/ml or less. *J Urol.* 2004;171:656-60.
20. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Prostate specific antigen based biennial screening is sufficient to detect almost all prostate cancers while still curable. *J Urol.* 2003;169:1720-3.
21. Ito K, Kubota Y, Yamamoto T, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, et al. Long term follow up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4,0 ng/mL or less. *Cancer.* 2001;91:744-51.
22. Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Takechi H, Kurokawa K, Suzuki K, et al. Possibility of re-screening intervals of more than one year in men with PSA levels of 4,0 ng/mL or less. *Prostate.* 2003;57:8-13.
23. Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Takechi H, Kurokawa K, Suzuki K, et al. Cumulative probability of PSA increase above 4,0 ng/mL in population-based screening for prostate cancer. *Int J Cancer.* 2004;109:455-60.
24. Crawford ED, Chia D, Andriole GL, Redding D, Gelmann EP, Gohagan JK, et al. PSA testing interval reduction in screening intervals: data from the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLCO) screening trial. Abstract 4. Presented at American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2002. Disponível em www.asco.org [acesso em 2006 Fev 07]
25. Paez A, Lujan M, Raaijmakers R, Berenguer A; members of ERSPC. Four-year prostate-specific antigen progression in the non-cancer population of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int.* 2003;92 Suppl 2:84-7.
26. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1,0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology.* 2005;65:343-6.

27. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*. 2001;58:411-6.
28. Yao S-L, Lu-Yao G. Interval after prostate specific antigen testing and subsequent risk of incurable prostate cancer. *J Urol*. 2001;166:861-5.
29. Carter HB. Rationale for earlier and less frequent prostate cancer screening. *Urology*. 2001;58:639-41.
30. Etzioni R, Cha R, Cowen ME. Serial prostate specific antigen screening for prostate cancer: a computer model evaluates competing strategies. *J Urol*. 1999;162:741-8.
31. Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA*. 2000;284:1399-405.
32. Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomized controlled trial in Sweden. *Eur Urol*. 2004;46:717-24.
33. Lujan M, Paez A, Miravalles E, Fernandez I, Llanes L, Berenguer A. Prostate cancer detection is also relevant in low prostate specific antigen ranges. *Eur Urol*. 2004;45:155-9.
34. Smith DS, Catalona WJ, Herschmann JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate specific antigen. *JAMA*. 1996;276:1309-15.
35. Kundu SD, Grubb RL, Roehl KA, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Delays in cancer detection using 2 and 4-year screening intervals for prostate cancer screening with initial prostate specific antigen less than 2 ng/mL. *J Urol*. 2005;173:1116-20.
36. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2,5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36.316 biopsies. *Urology*. 2005;65: 549-53.
37. Thompson MI, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level less than/equal 4,0 ng per milliliter. *N Eng J Med*. 2004;350:2239-46.
38. Hugosson J, Aus G, Becker C, Carlsson S, Eriksson H, Lilja H, et al. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-based studies in Sweden. *BJU Int*. 2000;85:1078-84.
39. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA*. 1995;273:289-94.
40. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol*. 1994;152:1721-9.

41. Carter HB. Prostate Cancer in men with low PSA levels: must we find them? *N Eng J Med.* 2004;350:2292-4.
42. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA.* 2003;289:2695-700.
43. Schröder FH, Cruijnsen-Koeter I, Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol.* 2000;163:806-12.
44. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2,6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology.* 2002;60:469-74.
45. Grubb RL, Roehl KA, Antenor JV, Catalona WJ. Results of compliance with prostate cancer screening guidelines. *J Urol.* 2005;174:668-72.
46. Ellis WJ, Etzioni R, Vessella RL, Hu C, Goodman GE. Serial prostate specific antigen, free-to-total prostate specific antigen ratio and complexed prostate specific antigen for the diagnosis of prostate cancer. *J Urol.* 2001;166:93-9.
47. Gao H, Li Y, Wu S, Wang Y, Zhang H, Pan Y, et al. Mass screening of prostate cancer in a Chinese population: the relationship between pathological features of prostate cancer and serum prostate specific antigen. *Asian J Androl.* 2005;7:159-63.
48. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl C. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer.* 2004;100:1397-405.
49. Kopec JA, Goel V, Bunting PS, Neuman J, Sayre EC, Warde P, et al. Screening with prostate specific antigen and metastatic prostate cancer risk: a population based case-control study. *J Urol.* 2005;174:495-9.
50. Uzzo RG, Pinover WH, Horwitz EM, Parlanti A, Mazzoni S, Rayson S, et al. Free prostate-specific antigen improves prostate cancer detection in a high-risk population of men with a normal total PSA and digital rectal examination. *Urology.* 2003;61:754-9.
51. Datta MW, Dhir R, Dobbin K, Bosland MC, Melamed J, Becich MJ, et al. Prostate cancer in patients with screening serum prostate specific antigen values less than 4,0 ng/dL: results from the cooperative prostate cancer tissue resource. *J Urol.* 2005;173:1546-51.
52. Eggener SE, Roehl KA, Catalona WJ. Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2,6 to 4,0 ng/mL and an initially negative biopsy. *J Urol.* 2005;174:500-4.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.