ROBERTO CEPÊDA FONSECA

**Alterações dos níveis séricos do
antígeno prostático específico encontradas
no pós-operatório nos pacientes submetidos
à ressecção transuretral da próstata**

Tese apresentada ao Departamento de
Cirurgia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Campos Freire

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fonseca, Roberto Cepêda

Alterações dos níveis séricos do antígeno prostático específico encontradas no pós-operatório nos pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata / Roberto Cepêda Fonseca. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Urologia.

Orientador: Geraldo Campos Freire.

Descritores: 1.ANTÍGENO ESPECÍFICO DA PRÓSTATA/uso diagnóstico
2.RESSECÇÃO TRANSURETRAL DA PRÓSTATA/métodos 3.HIPERPLASIA
PROSTÁTICA/cirurgia 4.NEOPLASIAS PROSTÁTICAS/cirurgia
5.PROSTATITE 6.PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS UROLÓGICOS
6.PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

USP/FM/SBD-049/05

Meu princípio filosófico de vida:

“Sempre fica um pouco de perfume nas mãos que oferecem rosas”

Pe. I. Cala

Agradecimentos Especiais

A o Dr. Cristiano Mendes Gomes, pelo apoio sincero, força de vontade, conhecimento, sem os quais não teria concluído esse estudo.

A o Zezinho, irmão mais velho e pai, participando intensamente desde a minha formação universitária, residência, mestrado e doutorado, me apelidando carinhosamente de “estudante-crônico”.

A os meus filhos Cristiane, Felipe e Paola, razão de continuar lutando; ao meu filho Angelo, seguidor da profissão do pai e por ter participado ativamente deste trabalho comigo, e à Nazaré, minha companheira.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Geraldo Campos Freire, amigo e orientador, pela inestimável colaboração e estímulo.

Ao Prof. Dr. Sami Arap, pela organização perfeita do Serviço de Pós-Graduação.

Ao Prof. Dr. Anuar Ibrahim Mitre, por incentivar a minha participação na Pós-Graduação e pela paciência de ensinar.

Ao Dr. Gustavo Caserta Lemos, pelo companheirismo durante todos os momentos desta Pós-Graduação.

Aos Dr. Plínio, Dr. Wladimir e Dr. Chambô, pelas orientações no exame de qualificação.

A todos os professores e pós-graduandos da Clínica Urológica do Hospital das Clínicas, por estarem sempre disponíveis para discutir os casos.

À secretária Elisa de Arruda Cruz da Silva e aos demais funcionários que, com carinho e objetividade me mantiveram ciente de todos os caminhos a serem seguidos na Pós-Graduação.

À senhora Maria Helena Vargas, pela excepcional paciência, disponibilidade e conhecimento metodológico utilizado para a confecção deste estudo.

Aos Drs. Julio, Eduardo, Brilhante, e ao instrumentador Jota, pela cobertura na prática diária.

Ao Dr. Alcântara e a secretária Beth, por estarem sempre colaborando na difícil burocracia na realização do Curso Pós-Graduação.

Ao Prof. Edson Berbary, pela revisão ortográfica e estrutural.

Às bibliotecárias Vilma, Glória, Vera e Eidi, pela ajuda no levantamento bibliográfico.

Ao Laboratório Paulo Azevedo, por meio do Dr. Paulo Azevedo, Dra. Eunice e a técnica Andréa, pela dedicação ininterrupta principalmente aos sábados domingos e feriados.

À Clínica Radiológica Maymone, por meio do Dr. Acúrcio e da Dra. Rose, pela realização dos exames ultra-sonográficos.

Aos pacientes desta casuística, que confiaram em mim.

Esta dissertação está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Adenocarcinoma de próstata	04
1.2	Antígeno prostático específico	07
1.3	Relação do antígeno prostático específico livre/total	11
1.4	Hiperplasia prostática benigna	12
1.5	Evolução do PSA após RTUP	16
1.6	Influência da prostatite crônica sobre os níveis séricos de PSA	18
2	OBJETIVOS	20
3	MÉTODOS	22
3.1	Seleção de pacientes	23
3.2	Anestesia e antibioticoterapia.....	24
3.3	Ressecção transuretral da próstata	25
3.4	Pós-operatório.....	26
3.5	Alta hospitalar	26
3.6	Exame histopatológico.....	26
3.7	Avaliação pós-operatória.....	27
3.8	Impacto da presença de prostatite na evolução dos níveis séricos de PSA no pós-operatório	28
3.9	Análise estatística.....	28
4	RESULTADOS	29
4.1	Dados clínicos do pré-operatório	30
4.2	Ressecção transuretral da próstata	31
4.3	Avaliação pós-operatória.....	31
4.3.1	Histopatológico.....	31
4.3.2	Evolução do IPSS no pós-operatório.....	32
4.3.3	Evolução do PSA _t no pós-operatório.....	33
4.3.4	Evolução da relação do PSA _l /t no pós-operatório	34
4.3.5	Impacto da presença de prostatite na evolução dos níveis séricos do PSA _t no pós-operatório	35
5	DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÕES.....	41
7	ANEXOS	43
8	REFERÊNCIAS	49

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

<	menor que
>	maior que
EV	endovenoso
g	grama
HE	hematoxilina-eosina
HPB	hiperplasia prostática benigna
I-PSS	Escore Internacional dos Sintomas Prostáticos
ng/l/g	nanograma por litro por grama
ng/ml	nanograma por mililitro
p	nível de significância
PO	pós-operatório
PSA ACT	antígeno prostático específico α - 1 -antiquimiotripsina
PSA AMG	antígeno prostático específico α - 2 macroglobulina
PSA	antígeno prostático específico
PSAd	densidade do antígeno prostático específico
PSAdzt	antígeno prostático específico da zona de transição
PSAI	antígeno prostático específico livre
PSAlt	relação do antígeno prostático específico livre sobre total
PSAt	antígeno prostático específico total
RTUP	ressecção transuretral da próstata
USTR	ultra-som transretal

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos IPSS no pré e pós-operatório	32
Gráfico 2 - Diferença entre as medidas do PSAt pré e pós-operatório	33
Gráfico 3 - Evolução da relação do PSA/t pré-operatório com o 30, 60 e 180 dias pós-operatório	34
Gráfico 4 - Distribuição dos níveis séricos PSAt nos pacientes com e sem prostatite	35

RESUMO

Fonseca RC. *Alterações dos níveis séricos do antígeno prostático específico encontradas no pós-operatório nos pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata*. [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 63p.

Introdução - A ressecção transuretral da próstata continua sendo uma das cirurgias mais realizadas em homens com idade acima de 50 anos e é considerada o padrão-ouro no tratamento cirúrgico de pacientes com sintomas de hiperplasia prostática benigna (HPB). Embora sua eficácia no alívio dos sintomas de pacientes com HPB já tenha sido extensamente documentada, seu impacto sobre os níveis séricos de antígeno prostático específico não é bem conhecido. O objetivo do presente estudo foi avaliar o comportamento dos níveis séricos do antígeno prostático específico (PSA) em pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata. **Métodos** – No período de abril de 2003 a julho de 2004, 30 pacientes portadores de hiperplasia prostática benigna, selecionados para tratamento cirúrgico por meio de ressecção transuretral da próstata foram avaliados prospectivamente. A idade dos pacientes variou de 46 a 84 anos (mediana de 68,5 anos). A avaliação pré-operatória incluiu quantificação dos sintomas do trato urinário inferior através do escore internacional de sintomas prostáticos (IPSS), dosagem sérica do PSA total, relação de PSA livre sobre total (PSA/t) e avaliação do peso prostático por ultrassonografia transretal. Os fragmentos ressecados na cirurgia foram pesados e submetidos a exame histopatológico com coloração pela hematoxilina-eosina. Os pacientes foram avaliados após 30, 60 e 180 dias da cirurgia com IPSS, dosagem sérica do PSA total e relação de PSA/t. Para estudar o impacto da presença de prostatite crônica sobre os níveis de PSA, os pacientes foram divididos em dois grupos com base na presença ou ausência de prostatite e foram comparados em relação às variáveis clínicas e níveis de PSA pré-operatórios bem como evolução pós-operatória dos níveis de PSA. **Resultados** – Na avaliação pré-operatória, o IPSS variou de 18 a 29, com média de $22,5 \pm 2,9$. O PSA total variou de 0,79 ng/ml a 33,46 ng/ml com média de 6,19 ng/ml e mediana de 3,79. A relação de PSA/t foi de $18,18\% \pm 3,36$. O peso prostático variou de 29,0 a 130,0g com média de 71,8g. O peso dos fragmentos prostáticos ressecados variou de 11g a 102g, com média de $29,87g \pm 19,58g$. O IPSS reduziu-se significativamente em todos os momentos avaliados após a cirurgia, sendo $12,6 \pm 2,0$ no 30º dia pós-operatório (PO); $11,6 \pm 1,6$ no 60º PO; e $11,3 \pm 1,8$ no 180º PO ($p < 0,01$ para todas as comparações com o IPSS pré-operatório). O PSA total reduziu-se significativamente em todos os momentos avaliados após a cirurgia em comparação com o PSA pré-operatório, sendo $2,27ng/ml \pm 2,20$ no 30º PO; $1,75ng/ml \pm 1,66$ no 60º PO e $1,79 ng/ml \pm 1,26$ no 180º PO ($p < 0,001$ para todas as comparações). Houve diferença estatisticamente significativa quando se comparou o PSA total do 30º PO com o 60º e 180º

PO ($p < 0,05$) mas não na comparação entre o 60° e 180° PO. A relação de PSA/t não variou de forma significativa após a cirurgia em comparação com o pré-operatório, sendo $17,78\% \pm 8,59$ no 30° PO; $18,69\% \pm 9,89$ no 60°, e $21 \pm 7,49\%$ no 180° ($p = 0,91$). No exame histopatológico, foram identificados 12 (40%) pacientes com hiperplasia prostática benigna e prostatite crônica e 18 (60%) com diagnóstico somente de hiperplasia prostática benigna. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com e sem prostatite em relação aos parâmetros pré-operatórios idade, IPSS, PSAt, relação do PSA/t e peso ressecado da próstata. Os níveis de PSA total pós-operatório variaram de $8,1\text{ng/ml} \pm 10,2$ para $2,4\text{ng/ml} \pm 2,3$; $1,6\text{ng/ml} \pm 1,0$ e $1,9\text{ng/ml} \pm 0,9$, respectivamente nos 30, 60 e 180 dias pós-operatórios, entre os pacientes com prostatite. Entre os pacientes sem prostatite, o PSA total reduziu-se de $4,9\text{ng/ml} \pm 3,7$ para $2,2\text{ng/ml} \pm 2,2$; $1,8\text{ng/ml} \pm 2,0$ e $1,7\text{ng/ml} \pm 1,5$, respectivamente nos 30, 60 e 180 dias pós-operatórios. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos pacientes com e sem prostatite em nenhum dos momentos avaliados. **Conclusões** – Os níveis séricos de PSA total dos pacientes com hiperplasia prostática reduzem-se significativamente após a cirurgia de ressecção transuretral da próstata, atingindo o valor mínimo de estabilização após 60 dias da cirurgia. A relação de PSA/t não é afetada pela cirurgia. A presença de prostatite crônica não tem influencia sobre a evolução dos níveis séricos de PSA. Estes achados deverão ajudar no seguimento de pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata

Descritores: Antígeno específico da próstata; Ressecção transuretral da próstata; Hiperplasia Prostática; Neoplasias Prostáticas; Prostatite; Procedimentos cirúrgicos urológicos; Período pós-operatório

ABSTRACT

Fonseca RC. *Changes on the serum levels of the prostate specific antigen found on the post-operative submitted of the patients to the transurethral resection of prostate*. [thesis]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 63p.

Introduction – Transurethral resection of the prostate (TURP) remains as one of the most common surgeries in men over 50 years old and is considered the gold standard in the surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). Although its efficacy in the relief of lower urinary symptoms in patients with BPH have been extensively demonstrated, it is not clear how it affects the serum levels of prostate-specific antigen (PSA). The objective of this study was to evaluate the progression of the serum levels of PSA after TURP in patients with BPH. **Materials** – From April 2003 to July 2004, 30 patients with BPH were selected for TURP and were prospectively evaluated. The age of the patients varied from 46 to 84 years (median 68,5 years). Preoperative evaluation included quantification of the lower urinary tract symptoms with the international prostatic symptom score (IPSS), assessment of the serum levels of total and free PSA and evaluation of the prostate weight by transrectal ultrasound. Prostate fragments resected in the surgery were weighed and histologically evaluated. Postoperatively, patients were evaluated after 30, 60 and 180 days of the surgery, with IPSS, free-to-total PSA ratio (PSA_{f/t}). To evaluate the influence of the presence of chronic prostatitis on the PSA levels, patients were divided in two groups based on the presence or absence of prostatitis and compared in terms of preoperative clinical variables and PSA levels as well as the postoperative progression of the PSA levels. **Results** – In the preoperative evaluation, IPSS varied from 18 to 29, with a mean of $22,5 \pm 2,9$. Total PSA levels varied from 0,79 ng/ml to 33,46 ng/ml with a mean of 6,19 ng/ml and median of 3,79. The mean PSA_{f/t} ration was $18,18\% \pm 3,36$. Prostate weight varied from 29,0 to 130,0g with a mean of 71,8g. Resected prostate weight varied from 11g to 102g, mean $29,87g \pm 19,58g$. A significant decrease of the IPSS was observed in all moments of postoperative evaluation, with a mean of $12,6 \pm 2,0$ on the 30th postoperative day (PO); $11,6 \pm 1,6$ on the 60 PO and $11,3 \pm 1,8$ on the 180 PO ($p < 0,01$ for all comparisons with the preoperative IPSS). Total PSA was significantly reduced in all moments of postoperative evaluation in comparison with the preoperative levels, with a mean of $2,27ng/ml \pm 2,20$ on the 30 PO; $1,75ng/ml \pm 1,66$ on the 60 PO and $1,79 ng/ml \pm 1,26$ on the 180 PO ($p < 0,001$ for all comparisons). A significant difference was observed in the PSA levels of the 30 PO in comparison with the 60 and 180 PO ($p < 0,05$) but not in the comparison of the 60 PO with 180 PO. The PSA_{f/t} ration did not significantly varied in comparison with the preoperative values, with a mean of $17,78\% \pm 8,59$ on the 30 PO; $18,69\% \pm 9,89$ on the 60 PO and $21 \pm 7,49\%$ on the 180 PO ($p = 0,91$). On the histopathological studies, 12 (40%) patients were diagnosed with chronic prostatitis and BPH and e 18 (60%) with isolated BPH. There was no statistically significant differences between

patients with and without prostatitis in terms of the preoperative parameters age, IPSS, total PSA, PSAf/t ration and resected prostate weight. Among the patients with prostatitis, serum levels of total PSA varied from 8,1ng/ml $\pm$ 10,2 preoperatively, to 2,4ng/ml $\pm$ 2,3; 1,6ng/ml $\pm$ 1,0 e 1,9ng/ml $\pm$ 0,9, respectively after 30, 60 and 180 days postoperatively. Among the patients without prostatitis, serum levels of total PSA varied from 4,9ng/ml $\pm$ 3,7 preoperatively, to 2,2ng/ml $\pm$ 2,2; 1,8ng/ml $\pm$ 2,0 e 1,7ng/ml $\pm$ 1,5, respectively after 30, 60 and 180 days postoperatively. There was no significant differences between the groups in any of the evaluations. **Conclusions** – Serum levels of total PSA in patients with benign prostatic hyperplasia reduce significantly after transurethral resection of the prostate, reaching the lowest stabilization value 60 days after the surgery. The PSAf/t ration is not altered by the surgery. The presence of chronic prostatitis has no influence on the progression of the serum levels of total PSA. These findings should help the clinician in the management of patients submitted to transurethral resection of the prostate.

Keywords: Prostate Specific Antigen; Transurethral Resection of the prostate; Prostatic hyperplasia; Prostatic neoplasics; Prostatitis; Urologics surgery procediments; Preoperative period

1. INTRODUÇÃO

A próstata é o mais importante órgão sexual acessório nos seres humanos. É um órgão complexo, composto por elementos acinares, estromais e musculares. Suas funções biológicas específicas não são totalmente conhecidas, mas - acredita-se - sua principal função está relacionada à produção de substâncias no plasma seminal, importantes para a fertilidade masculina (Guess, 1992).

Anatomicamente, a próstata tem a forma de um cone invertido e está situada na pelve verdadeira, abaixo da borda inferior da sínfise púbica, anteriormente à ampola retal. Sua margem superior tem continuidade com o colo vesical e seu ápice localiza-se na face superior do diafragma urogenital e fáscia endopélvica. A uretra tem uma porção intraprostática, iniciando-se no colo e terminando no ápice prostático, a partir de onde denomina-se uretra membranosa. A próstata normal tem peso de aproximadamente 20g, podendo aumentar bastante na presença de doenças prostáticas, notadamente a hiperplasia benigna e o adenocarcinoma. Estruturalmente, a próstata é formada de tecido fibromuscular e glandular. O componente fibromuscular distribui-se principalmente na região anterior, enquanto o tecido glandular predomina nas regiões laterais e posterior da próstata. A proporção de tecido fibromuscular em relação ao tecido glandular é bastante

variável entre os indivíduos e pode ser afetada por patologias como a hiperplasia prostática benigna, onde o componente fibromuscular pode representar até 60% da próstata (Bartsch *et al*, 1979).

Baseado na anatomia e histologia prostáticas, McNeal (1981) propôs um conceito de divisão zonal da próstata, que prevalece até hoje. De acordo com esse modelo, a próstata é dividida nas zonas periférica, central, de transição, anterior e periuretral. A zona de transição localiza-se na região periuretral, proximalmente ao verumontanum e é a zona que dá origem à hiperplasia prostática benigna. A zona periférica é a principal sede do adenocarcinoma prostático.

A próstata pode ser sede de várias patologias incluindo doenças inflamatórias, litíase, infecções e neoplasias. A hiperplasia prostática benigna e o adenocarcinoma de próstata são as neoplasias prostáticas de maior prevalência e representam uma grande proporção das patologias urológicas (Mc Conenll, 2002).

1.1 Adenocarcinoma de Próstata

O adenocarcinoma de próstata compreende mais de 90% dos tumores malignos da próstata e é o quarto tumor mais freqüente em homens em todo o mundo (Reiter e deKernion, 2002). O número de casos novos diagnosticados de câncer de próstata é de aproximadamente 543 mil casos por ano (o que representa 15,3% de todos os casos incidentes de câncer em países desenvolvidos e 4,3% dos casos em países em desenvolvimento). Nos Estados Unidos, ele é o câncer mais comum em homens e a segunda principal causa de morte por neoplasias (Crawfor, 2003).

No Brasil, o câncer de próstata é a segunda causa de óbitos por câncer em homens, sendo superado apenas pelo câncer do pulmão. O número de casos novos de câncer de próstata estimados para o Brasil, em 2005, é de 46.330. Esses valores correspondem a um risco estimado de 51 casos novos a cada 100 mil homens. Sem considerar os tumores de pele, o câncer de próstata é o mais freqüente em todas as regiões, com risco estimado de 69/100.000 na região Sul, 63/100.000 na região Sudeste, 46/100.000 na região Centro-Oeste, 34/100.000 na região Nordeste e 20/100.000 na região Norte (INCA, 2004).

O adenocarcinoma prostático é caracterizado por displasia do epitélio prostático associado à demonstração de invasão da lâmina basal. Esse aspecto é importante para diferenciá-lo de lesões pré-malignas, como a neoplasia intraepitelial prostática, em que a camada de células basais está intacta ou é intermitente, mas sempre presente. Uma vez que a invasão é caracterizada, a graduação histológica da neoplasia é feita pela classificação

de Gleason, baseada no padrão glandular apresentado pelo tumor. Tanto o padrão arquitetural primário (predominante) como o secundário (segundo mais prevalente) são identificados e graduados de 1 a 5, onde 1 é o maior grau de diferenciação e 5, o menor (Gleason, 1977).

O fator mais importante para o aumento observado nas taxas de diagnóstico de câncer de próstata em todo o mundo foi o uso generalizado do exame de dosagem sérica de antígeno prostático específico. Nos Estados Unidos, pioneiro na massificação do rastreamento do câncer prostático, o diagnóstico da doença aumentou lentamente no período de 1975 a 1985, acelerando progressivamente nos anos seguintes e atingindo um pico entre 1989 e 1992. Após isso a taxa de diagnóstico anual de câncer de próstata diminuiu e parece ter alcançado um nível estável nos últimos anos. A estabilização presente parece corresponder à real incidência anual da doença, enquanto a elevada incidência dos anos anteriores refletia o diagnóstico de um grande número de pacientes, que era portador de doença latente (Reiter e deKernion, 2002).

Nos estádios iniciais da doença, a maioria dos pacientes apresentam-se assintomáticos. Manifestações clínicas causadas pelo adenocarcinoma de próstata geralmente estão associadas a formas avançadas da doença. Tais sintomas incluem desde o prostatismo de intensidade variável até o acometimento do estado geral associado a dores ósseas, que caracterizam a doença disseminada (Carter e Partin, 1998).

O câncer de próstata tem, em geral, crescimento lento, com tempo de duplicação estimado de dois a quatro anos. Em sua fase inicial, pode

demorar até 15 anos para atingir um centímetro de diâmetro, para posteriormente passar a apresentar crescimento rápido (Robles, 1996). O paciente portador de câncer de próstata pode morrer de outras doenças antes mesmo que seja diagnosticado essa enfermidade (Carter e Partin, 1998).

O advento do antígeno prostático específico, utilizado em muitos países como ferramenta na prática clínica para diagnosticar precocemente o câncer de próstata, associado à maior divulgação de informações sobre a doença, permitiu o incremento da detecção da neoplasia, sobretudo em estádios localizados e potencialmente curáveis. Em pacientes assim, com a doença confinada ao órgão, a prostatectomia radical pode resultar em uma sobrevida de dez anos em aproximadamente 90% deles. Contudo a sobrevida é insatisfatória quando o câncer se estende para limites extra-prostáticos (Wirth e Froehner, 2003).

1.2 Antígeno Prostático Específico

O antígeno prostático específico (“prostate-specific antigen” – PSA) é uma glicoproteína de cadeia simples, com 240 aminoácidos. É homóloga às proteases da família da calicreína e o gene responsável pela sua codificação encontra-se no cromossomo 19 (Lundwall e Lilja, 1987). É secretada pelo epitélio prostático e atua na liquefação do sêmen após a ejaculação. Foi inicialmente demonstrada no tecido prostático, em 1970, por Ablin *et al.* No ano seguinte, Hara *et al.* foram os primeiros a demonstrar o PSA no líquido seminal. Wang *et al.* purificaram o PSA do tecido prostático em 1979 e, a partir de 1980, tornou-se possível dosar o PSA sérico (Kuriyama *et al.*, 1980).

O PSA é “próstata-específico”, produzido quase exclusivamente pelo tecido prostático, embora já tenha sido detectado em extratos de pâncreas e de tumores de mama, e, também, seja produzido em quantidades clinicamente irrelevantes pelas glândulas peri-uretrais (Giai *et al.* 1995; Elgamal *et al.*, 1996; Oesterling *et al.* 1996).

O PSA é secretado em grande concentração no líquido seminal, mas é encontrado em níveis muito baixos no sangue. Isso se deve ao fato de que, normalmente, apenas uma pequena quantidade do PSA secretado pelas células dos ácinos prostáticos é absorvida através da membrana basal e entra na corrente sanguínea. A maior parte permanece ligada a proteínas (antiproteases), notadamente a α_1 -antiquimiotripsina e a α_2 -macroglobulina. A porção do PSA que permanece sem ligação com nenhuma proteína é chamada de PSA livre e corresponde a 10% a 35% do PSA total detectável no sangue (Lilja *et al.* 1991).

Diversos fatores afetam os níveis séricos de PSA. As doenças prostáticas, principalmente o câncer e a prostatite, resultam na perda da integridade da camada de células basais e da membrana basal, predispondo a maior absorção do PSA para os vasos sanguíneos. A hiperplasia prostática benigna (HPB) também produz elevações do PSA em uma porcentagem significativa dos pacientes, estimando-se que aproximadamente 25% dos homens com HPB têm níveis de PSA superior a 4ng/mL (AUA, 2003; Recker *et al.*, 1998a). A presença de neoplasia intra-epitelial, apesar de poder estar relacionada à presença de câncer, não parece, por si só, elevar o PSA a níveis superiores aos de hiperplasia (Brawer *et al.*, 1993; Alexander *et al.*, 1996; Bostowick *et al.*, 1996; Langer *et al.*, 1996).

O PSA pode se elevar após manipulação prostática, como massagem e biópsia prostáticas. O exame de toque retal aparentemente não interfere de modo significativo nos níveis séricos de PSA. Entretanto, alguns estudos recomendam sua coleta previamente ao toque, ou não antes de 48 horas após o exame retal (Crawford *et al.* 1995; Partin *et al.*, 1996). A influência da atividade sexual sobre os níveis séricos de PSA permanece controversa. Embora alguns estudos indiquem correlação muito fraca, a maioria dos laboratórios exige abstinência sexual de três a cinco dias antes da coleta do exame (Netto Junior *et al.* 1996; Tchetgen *et al.* 1996).

Os níveis de PSA aumentam com a idade e volume prostático e podem também ser influenciados pelo estímulo androgênico (Carter e Partin, 1998). A finasterida, um inibidor de 5-alfa redutase, usado no tratamento farmacológico da hiperplasia benigna, reduz os níveis séricos de PSA pela

metade, quando utilizada continuamente por um período maior do que seis meses (Guess *et al.*, 1993; Guess *et al.*, 1996).

Como o PSA não é específico para o câncer de próstata, muitos pacientes com elevação do PSA acabam necessitando de biópsia da próstata desnecessariamente. Assim, algumas modalidades de análise dos níveis séricos de PSA têm sido propostas na tentativa de aumentar a especificidade e sensibilidade do método, reduzindo o número de biópsias desnecessárias e aumentar a acurácia do diagnóstico (Catalona *et al.*, 2004), tais como:

PSA ajustado para a idade: o racional para utilização deste método está baseado no aumento do PSA com a idade, provavelmente pelo aumento da glândula prostática que ocorre com o avançar dos anos. No entanto, utilizando-se esta metodologia isoladamente, alguns tumores em pacientes com mais de 60 anos podem deixar de ser diagnosticados, devido ao alto limite do PSA para essa faixa etária. Nas respectivas faixas etárias de 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e 70 a 79 anos, os níveis médios e desvios-padrão do PSA correspondem, respectivamente a 2,14 (0,44); 3,40 (0,69); 5,55 (1,18); e 7,25 (1,27) ng/mL (Karazanashvili e Abrahamsson, 2003).

Velocidade de elevação do PSA: o racional para o uso desse tipo de metodologia advém da observação que o PSA aumenta cinco a sete anos antes de o tumor ser clinicamente detectável (Carter *et al.*, 1992). Estudos demonstram que o aumento de mais de 0,75ng/mL ao ano é sugestivo de câncer de próstata (Catalona *et al.*, 1997). Em pacientes com PSA maior que

4,0ng/mL, uma velocidade mais baixa (0,4ng/mL/ano) deveria ser utilizada (Smith e Catalona, 1994). Recentes estudos demonstram que a velocidade do PSA pode ser utilizada em valores de PSA abaixo de 4,0ng/mL (Ito *et al.*, 2002; Fang *et al.*, 2002).

PSA ajustado para o volume da próstata: o método está baseado na relação entre a produção de PSA e o volume da glândula prostática calculado por meio de ultra-som transretal (USTR) (Benson *et al.*, 1992). Dois tipos de medidas podem ser feitas: o volume da glândula total (PSA densidade - PSAd) ou o da próstata interna (PSA densidade da zona de transição -PSAdzt) (Kalish *et al.*, 1994). Em indivíduos com PSA entre 4 a 10ng/mL, o PSAd aumenta a efetividade no diagnóstico precoce do câncer de próstata. Utilizando-se um limite de PSAd de 0,10ng/mL/cm³, previnem-se 15 a 37% de biópsias negativas, com uma taxa de não detecção de câncer de 10% (Karazanashvili e Abrahamsson, 2003). Utilizando-se o PSAdzt com limite de 0,20ng/mL/cm³, previnem-se biópsias desnecessárias, praticamente não se deixando de diagnosticar cânceres nesses indivíduos (Karazanashvili e Abrahamsson, 2003). Em indivíduos com PSA entre 2,5 a 4,0ng/mL, o PSAdzt mostrou-se mais eficaz do que o PSAd, e, utilizando-se o limite de 0,095ng/mL/cm³, há uma sensibilidade de 95% e especificidade de 17,2% (Djavan *et al.*, 1999). Limitações do PSAdzt estão em próstatas menores de 30cm³. O grande problema está no fato de ser o ultra-som um exame que depende do operador (Bates *et al.*, 1996).

Fração livre do PSA: o PSA da corrente sangüínea se apresenta de formas livre e conjugada. A forma livre compreende o PSA não ligado à proteína, chamado de PSA livre (PSAI). O PSA conjugado engloba duas

formas: (a) PSA ligado à α -1 antiqumiotripsina (PSA ACT) e (b) PSA ligado à α -2 macroglobulina (PSA AMG). Apenas as formas livres e a forma complexada PSA ACT são medidas por radioimunoensaio, e a soma dessas duas frações é denominada PSA total (PSAt) (Lilja, 1993; Armbruster, 1993).

1.3 Relação do Antígeno Prostático Específico Livre/Total

Vários estudos têm sugerido que existem diferenças na relação entre o PSA livre e conjugado dentre os pacientes com patologias benignas e os com câncer de próstata, e que a pesquisa dessa relação seria um adjunto importante do diagnóstico na população com PSA entre 4,1 e 10ng/mL. Nos pacientes com hiperplasia prostática benigna, há maior proporção do PSA sérico livre em relação ao conjugado à α -1 antiqumiotripsina, enquanto nos pacientes com câncer de próstata, a relação entre PSA livre/PSA conjugado é menor.

Esses dados são úteis para a indicação de biópsia prostática dirigida por USTR. O grupo do Dr. William Catalona demonstrou que, em pacientes com PSAt entre 4 e 10ng/mL, a fração livre do PSA inferior a 18% associa-se a risco aumentado de câncer de próstata, enquanto frações superiores a 23% indicam baixo risco de câncer (Catalona *et al.*, 1995; Gann *et al.*, 2002).

Em um estudo (Recker *et al.*, 1998b) sobre a distribuição do PSA nas diferentes zonas da próstata em afecções benignas aos RTUP, aqueles pesquisadores concluíram que, na hiperplasia prostática benigna, o PSAt é produzido predominantemente na zona de transição e o PSAI é produzido, em mesma proporção, nas zonas de transição e periférica.

1.4 Hiperplasia Prostática Benigna

A hiperplasia prostática benigna é uma das condições patológicas mais freqüentes em homens e sua prevalência aumenta progressivamente a partir dos 40 anos de idade. A HPB é definida histologicamente por um processo de hiperplasia estromal e de células epiteliais iniciado na região periuretral. Em alguns pacientes, a hiperplasia pode acometer predominantemente um dos elementos mencionados. A relação células lumbinares/células basais é mantida na hiperplasia epitelial (Berry *et al.*, 1984).

Alterações histológicas da HPB são encontradas em cerca de 50% dos homens com 50 anos e em quase 90% após os 80 anos (Berry *et al.*, 1984). A HPB pode causar um importante impacto negativo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes e constitui-se numa freqüente indicação de cirurgia nessa população (Girman *et al.*, 1998).

As manifestações sintomáticas da HPB caracterizam o complexo de sintomas conhecido por “prostatismo”, atualmente denominado sintomas do trato urinário inferior (STUI). Incluem sintomas de enchimento vesical como aumento da freqüência miccional, urgência, urge-incontinência e nictúria (anteriormente denominados “irritativos”) e sintomas de esvaziamento vesical, como hesitação, jato urinário diminuído, gotejamento terminal e necessidade de fazer força para urinar (classicamente denominados “sintomas obstrutivos”) (Blaivas; 1996). Com a finalidade de estabelecer uma estimativa da intensidade dos sintomas do trato urinário inferior, a Associação Americana de Urologia (“American Urological Association” - AUA) elaborou um questionário de sintomas, com sete questões

relacionadas com sete diferentes sintomas. (Barry *et al.*, 1992a, 1992b). De acordo com o escore obtido, a gravidade dos sintomas pode ser classificada em três diferentes categorias, o que colaborou no planejamento terapêutico: 0 a 7, leve; 8 a 19, moderado; e 20 a 35, grave. O II Consenso Internacional em HPB da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1993, acrescentou uma pergunta ao escore de sintomas da AUA sobre o impacto dos sintomas na qualidade de vida dos pacientes. O escore de sintomas passou, então, a ser denominado Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (“International Prostate Symptoms Score”) (III Consenso de HPB, 1995).

Estudos genéticos e epidemiológicos estabeleceram que os fatores de risco determinantes da HPB são: a idade, a presença de andrógenos e a hereditariedade. No entanto, há outros fatores de risco em potencial como a raça, a etnia, a localização geográfica e o padrão masculino de calvície (Barry, 1994). A obesidade, o consumo de álcool, o celibato, o diabetes, o tabagismo e a ingestão de gordura na dieta são fatores que precisam ser melhor estudados (Guess, 1992; Cabelin *et al.*, 2000).

A dosagem de PSA em pacientes com HPB pode ter várias utilidades. Além de seu papel na identificação de pacientes com risco elevado de serem portadores de adenocarcinoma de próstata, o PSA foi demonstrado como possível preditor da história natural da HPB. Homens com PSA elevado têm maior risco de desenvolverem crescimento acentuado da próstata e progredirem com piora dos sintomas e redução do fluxo urinário, além de maior risco de retenção urinária e de virem a necessitar de cirurgia para HPB (Roehrborn *et al.*, 1999a, 1999b, 1999c e 2000). Apesar dessas possíveis

aplicações do PSA em homens com HPB, a Associação Americana de Urologia (American Urological Association – AUA) recomenda que a dosagem de PSA seja oferecida aos pacientes com HPB que tenham expectativa de vida superior a 10 anos e, para os quais, o diagnóstico de adenocarcinoma prostático mudaria a conduta (AUA, 2003).

A abordagem de pacientes com HPB pode requerer somente seguimento clínico, tratamento medicamentoso ou cirúrgico. A decisão sobre a forma de tratamento depende de inúmeros fatores, como a gravidade dos sintomas, presença de complicações (como infecções urinárias, retenção urinária, litíase vesical, insuficiência renal por retenção urinária crônica), recursos financeiros/disponibilidade dos métodos terapêuticos, preferência do paciente e do cirurgião. De modo geral, nos pacientes pouco sintomáticos, recomenda-se somente o seguimento clínico. Pacientes com sintomatologia moderada são geralmente tratados inicialmente com medicamentos, enquanto os pacientes muito sintomáticos ou que não apresentaram boa resposta ao tratamento farmacológico são tratados cirurgicamente (AUA, 2003).

Até recentemente, a cirurgia era a única modalidade terapêutica eficiente para o tratamento de pacientes com HPB. A introdução dos medicamentos antagonistas de receptores alfa e do bloqueio androgênico pela finasterida, além do uso de medicamentos fitoterápicos, aumentou significativamente as opções terapêuticas para HPB. O uso de medicamentos é favorecido pela maioria dos pacientes e médicos, em virtude da potencial morbidade dos procedimentos cirúrgicos, chance de

insucesso no alívio dos sintomas miccionais e até mesmo pela possibilidade de aumentar o risco de complicações cardíacas futuras (Lepor, 1998).

Embora as indicações de ressecção endoscópica de próstata (ressecção transuretral da próstata – RTUP) tenham diminuído nos últimos anos, essa permanece sendo uma das cirurgias mais realizadas em homens com idade maior de 50 anos. Sua eficácia no alívio dos sintomas de pacientes com HPB já foi extensamente documentada e as novas modalidades de tratamento minimamente invasivo que têm surgido nos últimos anos são comparadas com a RTUP, considerada o padrão-ouro no tratamento da HPB (AUA, 2003).

Na era pré PSA, o câncer prostático era detectado em cerca 10% a 15% dos pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata ou à prostatectomia por suposta HPB (Meikle e Stanish, 1982). Entretanto, esse achado refletia a concomitância das doenças em pacientes com faixa etária avançada e não caracterizava nenhuma relação causal entre as duas entidades. Após a dosagem do PSA tornar-se rotina na prática médica, a detecção “acidental” de adenocarcinoma de próstata, após a RTUP, reduziu-se substancialmente, situando-se em torno de 5% (Tombal *et al.*, 1999; Zigeuner *et al.*, 2003).

1.5 Evolução do PSA após RTUP

O comportamento do PSA, após a cirurgia de ressecção transuretral de próstata, é de fundamental importância no seguimento dos pacientes submetidos a essa modalidade cirúrgica. Na ressecção transuretral de próstata, a zona periférica, principal local de origem dos tumores prostáticos, não é ressecada. Desta forma, os pacientes continuam sob risco de desenvolver adenocarcinoma prostático. Por outro lado, a zona de transição é parcial ou totalmente ressecada, o que pode determinar redução significativa dos níveis séricos de PSA (Recker *et al.*, 1998b). Para tornar mais complexo o quadro, uma parte significativa dos pacientes submetidos à RTUP já apresenta níveis séricos de PSA elevados antes da cirurgia (Recker *et al.*, 1998a; AUA, 2003). Um outro aspecto importante a se considerar é que a manipulação prostática, durante o procedimento cirúrgico, pode também contribuir para flutuações do PSA no pós-operatório (Coker *et al.*, 1998).

Uma população específica de pacientes, em que é fundamental conhecer o impacto da RTUP sobre a evolução do PSA, é a de pacientes com suspeita de adenocarcinoma de próstata devido a níveis persistentemente elevados de PSA e que apresentam múltiplas biópsias negativas da próstata. Esses pacientes podem ser candidatos à RTUP, ainda que assintomáticos, com a finalidade específica de investigar a possibilidade de câncer (Rovner *et al.*, 1997; Vanasupa *et al.*, 2000; Kitamura *et al.*, 2002). Na maioria deles, entretanto, o diagnóstico de adenocarcinoma não é confirmado e os pacientes continuam em seguimento clínico, mas apresentando redução dos níveis de PSA devido à cirurgia.

A evolução dos níveis séricos de PSA, após RTUP, foi pouco estudada. Vesey *et al.* publicaram um dos primeiros estudos avaliando o impacto da RTUP nos níveis de PSA. Observaram correlação entre o tamanho da próstata e o PSA pré-operatório e observaram que ocorre elevação transitória dos níveis de PSA nos primeiros dias após a cirurgia (Vesey *et al.*, 1998). Oesterling *et al.* (1993) publicaram resultados semelhantes e alertaram que novas dosagens de PSA, após RTUP, devem aguardar de quatro a seis semanas após a cirurgia.

Os níveis séricos de PSA diminuem após ressecção transuretral da próstata (RTUP) por HPB. Aus *et al.* (1996) dosaram o PSA pré-operatório e três meses após RTUP, em 190 pacientes com HPB. O PSA médio reduziu 70%, variando de 6,0 a 1,9ng/mL, sendo que 90% dos pacientes apresentavam PSA menor que 4ng/mL e 98% menor que 10 ng/mL após a RTUP. Concluíram que, após RTUP por HPB, o PSA deva ser mantido em níveis inferiores a 4ng/mL.

Em um estudo retrospectivo, Wolff *et al.* (2000) demonstraram redução do PSA médio de 4,9ng/mL para 0,6ng/mL em 55 pacientes submetidos à RTUP e com diagnóstico histopatológico de HPB. Analisaram, também, sete pacientes que desenvolveram adenocarcinoma de próstata anos após RTUP por HPB e demonstraram que esses pacientes atingiram níveis de estabilização do PSA superiores a 2,0ng/mL. Assim, propuseram que pacientes que apresentem PSA maior que 2,0 ou que demonstrem elevação precoce do PSA após RTUP devem ser avaliados quanto à possibilidade de câncer de próstata.

Recker *et al.* (1998b) avaliaram 127 pacientes submetidos à RTUP por HPB e demonstraram redução do PSA_t de 3,43 para 0,96ng/mL, configurando 72% de redução após três a quatro meses da cirurgia. A fração livre do PSA não teve variação significativa. Shingleton *et al.* (2000) demonstraram redução de 46% dos níveis séricos do PSA após a RTUP.

Em pacientes com níveis persistentemente elevados de PSA e que são submetidos à RTUP, após múltiplas biópsias negativas da próstata, os níveis de PSA pós-operatório e sua correlação com o possível diagnóstico futuro de câncer de próstata são desconhecidos.

1.6 Influência da Prostatite Crônica sobre os Níveis Séricos de PSA

Inflamação prostática é um achado histológico comum em pacientes com HPB sintomática que não têm sintomas de prostatite. O significado clínico da prostatite crônica em pacientes com HPB e seu impacto sobre os níveis de PSA são pouco conhecidos (Nickel *et al.*, 1999).

Kiehl *et al.*, 2001, ao estudarem o efeito da prostatite crônica no valor do PSA, mostraram que, quando o processo inflamatório atinge as células epiteliais glandulares e ductais, os níveis séricos de PSA total se elevam acima do valor de corte. Também observaram que o aumento do PSA foi diretamente proporcional ao aumento da intensidade da inflamação.

Gromatzky *et al.*, 1999, estudaram retrospectivamente 76 pacientes com diagnóstico de HPB, sendo que 21 deles apresentavam prostatite crônica associada. A média de PSA foi semelhante nos dois grupos e

concluíram que prostatite crônica não interferiu significativamente no valor de PSA em pacientes com hiperplasia prostática benigna.

Neste estudo, avaliaram-se os níveis de PSA livre e total de pacientes com HPB submetidos à RTUP, e o impacto da presença de prostatite sobre os níveis de PSA, procurando contribuir para uma melhor compreensão desses importantes aspectos relacionados ao seguimento dos pacientes nessa população.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

- a) Analisar o comportamento dos níveis séricos do antígeno prostático específico em pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata.
- b) Analisar o comportamento da relação do PSA l/t no pós-operatório dos pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata.
- c) Analisar o impacto do diagnóstico histopatológico de prostatite crônica sobre as dosagens séricas pós-operatória do antígeno prostático específico.

3. MÉTODOS

3.1 Seleção de Pacientes

No período de abril de 2003 a julho de 2004, avaliaram-se prospectivamente 30 pacientes portadores de hiperplasia prostática benigna, selecionados para tratamento cirúrgico por meio de ressecção transuretral da próstata. As cirurgias foram realizadas pelo autor, em duas instituições, Hospital Guadalupe e Hospital Beneficente Portuguesa, em Belém do Pará.

No pré-operatório, os pacientes foram avaliados com história clínica, escore internacional de sintomas prostáticos (IPSS) (Anexo A), exame físico com toque retal, exame do sedimento urinário, cultura de urina, dosagem sérica de creatinina e de PSA total e da fração PSA/t. A dosagem do PSA foi realizada pelo método imunofluorométrico¹. Além disso, todos os pacientes foram submetidos à USTR para avaliação do peso prostático.

Pacientes com PSA superior a 4,0ng/mL foram submetidos à biópsia de próstata, guiada por USTR, sendo excluídos do estudo aqueles que apresentaram presença de adenocarcinoma prostático ou neoplasia intraepitelial de alto grau.

¹ Delfia Prostatatus Wallac. Fabricado pela Perkin Elmer Life e Analytical Sciences, Finlândia

Foram considerados critérios de exclusão do estudo: pacientes em uso de cateter vesical de demora; antecedentes de procedimentos cirúrgicos da próstata; radioterapia pélvica; tratamento com finasterida durante o último 12 meses; e aqueles com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma prostático ou neoplasia intraepitelial de alto grau.

A todos os pacientes foram fornecidos esclarecimentos necessários sobre a cirurgia e sobre o estudo em questão. Todos os pacientes assinaram o documento de consentimento pós-informado. O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa dos Hospitais Guadalupe e Beneficente Portuguesa e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq, da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de São Paulo, em sessão de 10.03.04. Aprovou o protocolo de Pesquisa nº 1058/03 (Anexo C).

3.2 Anestesia e Antibioticoterapia

A anestesia utilizada foi de acordo com a preferência do anestesista, sendo 18 pacientes com raquianestesia e 12 com peridural.

Utilizou-se em todos os pacientes antibioticoterapia profilática com ciprofloxacina, 200mg, EV, no ato pré-operatório, estendida até o 3º dia pós-operatório, por via oral, na dose de 500mg duas vezes/dia.

3.3 Ressecção Transuretral da Próstata

A cirurgia foi realizada com resectoscópio 24 Fr., com fluxo contínuo. Todos os procedimentos foram realizados com microcâmera (vídeo-assistidas) e irrigação com água destilada. O tempo operatório considerou-se do início da ressecção até a passagem do cateter de Folley de três vias.

Os fragmentos ressecados da próstata foram retirados com o evacuador de Ellick e, imediatamente, pesados em uma balança de dois pratos². Foram colocados em solução de formol a 10% para posterior exame histopatológico (Figura 1).

Figura 1 - (A) Balança de dois pratos pesando os fragmentos prostáticos; (B) Fragmentos prostáticos acondicionados em saco plástico com formol

² Balança de dois pratos fabricada pela Casa Fretin em 1985.

3.4 Pós-Operatório

Os pacientes foram mantidos com cateter de Folley de três vias, com irrigação contínua no pós-operatório, sendo usualmente interrompida no primeiro dia pós-operatório. O cateter de Folley foi retirado no segundo dia, com exceção de dois pacientes em que foi mantida até o terceiro dia do pós-operatório devido à hematúria persistente.

3.5. Alta Hospitalar

Vinte e oito pacientes receberam alta hospitalar no segundo pós-operatório e dois no terceiro pós-operatório, todos apresentaram micção espontânea.

3.6. Exame Histopatológico

Os exames histopatológicos foram realizados pelo mesmo patologista. Os cortes histológicos foram corados pela hematoxilina-eosina (HE) e seguiu-se à metodologia de padronização dos exames anatomopatológicos na HPB (Rosai e Ackerman, 1996).

Neste estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos com base na presença ou ausência de prostatite. Os dois grupos foram comparados em relação às variáveis clínicas e PSA_t e relação do PSA l/t pré-operatórios (Figura 2).

Figura 2 - Corte histológico da próstata. (A) HPB; (B) HPB com prostatite

3.7 Avaliação pós-operatória

Os pacientes foram avaliados após 30, 60 e 180 dias da cirurgia com os seguintes itens:

- I-PSS
- Dosagem de PSA total
- Dosagem da relação do PSA l/t, por meio da seguinte fórmula:

$$\text{PSA l/t} = \frac{\text{PSA livre}}{\text{PSA total}} \times 100(\%)$$

3.8 Impacto da presença de prostatite na evolução dos níveis séricos de PSA no pós-operatório

Os pacientes foram comparados entre si: com e sem prostatite em termos de evolução dos níveis séricos de PSA pós-operatórios.

3.9 Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi feita por meio do Minitab 13.1. para comparação da variação dos níveis séricos do PSA, nos momentos estudados. Utilizou-se a análise de variância e o teste de Tukey; e o nível de significância adotado foi de 5%.

Para avaliar a existência de diferença significativa do histopatológico com e sem prostatite crônica foi utilizado o teste t de Student, com nível de significância de 5%.

Para avaliar a existência de diferença significativa entre as três medidas de PSAt, nos três momentos foi utilizada a análise de variância.

4. RESULTADOS

4.1 Dados Clínicos do Pré-Operatório

A idade dos pacientes variou de 46 anos a 84 anos (média de 67,0 anos, mediana de 68,5) (Anexo B).

O I-PSS variou de 18 a 29, com média de $22,5 \pm 2,9$ (Anexo B).

Os trinta pacientes estudados foram submetidos ao exame físico prostático, não tendo sido detectadas alterações suspeitas de neoplasia.

Três pacientes que tiveram exames de cultura positivos para infecção urinária foram tratados e os exames posteriores demonstraram negatificação das culturas, sendo liberados para cirurgia.

Todos os pacientes apresentaram os níveis séricos de creatinina dentro do limites normais.

O PSA_t pré-operatório variou de 0,79ng/mL a 33,46ng/mL com média de 6,19ng/mL e mediana de 3,79 (Anexo D).

A relação do PSA_t/t pré-operatório variou de 8,33% a 38,97% com média de 18,18% e mediana de 22,54 (Anexo D).

O peso prostático medido pela USTR variou de 29,0 a 130,0g com média de 71,8g e a mediana de $76,0g \pm 24,0$ (Anexo B).

4.2 Ressecção Transuretral da Próstata

O tempo cirúrgico variou de 16 a 85 minutos (Anexo B). A média foi de 43,1 minutos $\pm$ 14,6 e a mediana de 42 minutos.

O peso dos fragmentos prostáticos ressecados variou de 11g a 102g (Anexo B), com média de 29,87g $\pm$ 19,58 e mediana de 26g.

4.3 Avaliação pós-operatória

4.3.1 Histopatológico

No exame histopatológico, foram identificados 12 pacientes (40%) com hiperplasia prostática benigna e prostatite crônica e 18 (60%) com diagnóstico somente de hiperplasia prostática benigna. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com e sem prostatite em relação aos parâmetros: idade, I-PSS, PSA_t, relação do PSA_i/t e peso ressecado da próstata (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação dos dados clínicos pré-operatórios dos pacientes com e sem prostatite

	Com prostatite	Sem prostatite	P
Idade	64,7 $\pm$ 7,5	68,5 $\pm$ 9,0	0,223
I-PSS	23,2 $\pm$ 3,2	22,0 $\pm$ 2,8	0,336
PSA_t	8,1 $\pm$ 10,2	4,9 $\pm$ 3,7	0,34
Relação do PSA i/t(%)	20,4 $\pm$ 9,0	22,5 $\pm$ 3,7	0,45
Peso ressecado	24,9 $\pm$ 12,7	33,2 $\pm$ 22,8	0,216

4.3.2 Evolução do I-PSS no pós-operatório

O IPSS médio do pré-operatório foi $22,5 \pm 2,9$, evoluindo para $12,6 \pm 2,0$ no 30º PO; $11,6 \pm 1,6$ no 60º PO; e $11,3 \pm 1,8$ no 180º PO. Os valores do I-PSS pós-operatório foram inferiores aos do pré-operatório.

O IPSS no pré-operatório apresentou diferença significativa ($p < 0,01$) em relação a todos os momentos do pós-operatório. Porém, entre o IPSS no pós-operatório não houve diferença significativa ($p > 0,05$) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição dos I-PSS no pré e pós-operatório

4.3.3 Evolução do PSA_t no pós-operatório

A média do PSA_t no pré-operatório foi 6,19ng/mL $\pm$ 7,06, diminuindo para 2,27ng/mL $\pm$ 2,20 (63%) no 30° PO; 1,75ng/mL $\pm$ 1,66 (71%) no 60° PO; e 1,79 ng/mL $\pm$ 1,26 (71%) no 180° PO. Houve diferença significativa quando se comparou o PSA_t do pré-operatório com 30°, 60° e 180° dia pós-operatório ($p < 0,001$ para todas as comparações).

Houve diferença estatisticamente significativa quando se comparou o PSA_t do 30° PO com o 60° e 180° PO ($p < 0,05$).

Com relação às medias do pós-operatório, 60° e 180° dias, não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Diferença entre as medidas do PSA_t do pré e pós-operatório

4.3.4 Evolução da relação do PSA l/t(%) no pós-operatório

No pré-operatório, a média da relação do PSA l/t foi de $18,18\% \pm 3,36$, enquanto que, no pós-operatório, obteve-se $17,78\% \pm 8,59$ no 30° PO; $18,69\% \pm 9,89$ no 60°, e $21 \pm 7,49\%$ no 180° (Gráfico 3, Anexo D).

Não houve diferença significativa entre a relação do PSA l/t no pré-operatório em comparação com nenhum dos momentos do pós-operatório ($p = 0,91$).

Gráfico 3 - Evolução da relação do PSA l/t pré-operatório com o 30, 60 e 180 dias pós-operatório

4.3.5 Impacto da presença de prostatite na evolução dos níveis séricos de PSA no pós-operatório

Entre os pacientes com prostatite, o PSA_t pré-operatório era de 8,1ng/mL $\pm$ 10,2, reduzindo-se para 2,4ng/mL $\pm$ 2,3; 1,6ng/mL $\pm$ 1,0 e 1,9ng/mL $\pm$ 0,9, respectivamente nos 30, 60 e 180 dias pós-operatórios. Entre os pacientes sem prostatite, o PSA_t reduziu de 4,9ng/mL $\pm$ 3,7 para 2,2ng/mL $\pm$ 2,2; 1,8ng/mL $\pm$ 2,0 e 1,7ng/mL $\pm$ 1,5, respectivamente nos 30, 60 e 180 dias pós-operatórios (Gráfico 4). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos pacientes com e sem prostatite em nenhum dos momentos avaliados ($p > 0,05$), com valores de p de 0,23; 0,81; 0,78; e 0,78, respectivamente.

Gráfico 4 - Distribuição dos níveis séricos PSA_t nos pacientes com e sem prostatite

5. DISCUSSÃO

Embora as indicações de ressecção transuretral de próstata tenham diminuído nos últimos anos, esta permanece sendo uma das cirurgias mais realizadas em homens com idade maior de 50 anos e é considerada o padrão-ouro no tratamento de pacientes com sintomas de HPB. Sua eficácia no alívio dos sintomas de pacientes com HPB já foi extensamente documentada, mas a invasividade e potencial morbidade da cirurgia fazem com que a maioria dos pacientes opte por tratamento medicamentoso e a cirurgia seja reservada para aqueles com complicações, sintomas muito intensos e/ou falha do tratamento medicamentoso (AUA, 2003, Lepor 1998).

Neste estudo, foram avaliados 30 pacientes com HPB, cuja indicação cirúrgica baseou-se em sintomas intensos. O paciente menos idoso submetido à RTUP tinha 46 anos, e o mais idoso 84 anos, estabelecendo-se a média de 67 anos e uma mediana de 68. Em estudos publicados que compararam as alterações dos níveis séricos de PSA encontrados no pós-operatório de pacientes submetidos à RTUP, encontram-se: Aus *et al.*, em 1996; Franklin *et al.* em 1996; e Wolff *et al.*, em 2000, com médias de idade dos pacientes de 72, 72, e 67 anos, respectivamente.

No presente estudo, o PSA_t médio pré-operatório foi de 6,19ng/mL e a mediana foi 3,79. Entre os 30 pacientes, o PSA_t pré-operatório foi menor

que 2,5ng/mL em oito (26,67%); entre 2,6 e 3,9ng/mL em oito (26,67%); entre 4ng/mL e 10ng/mL em 10 (33,33%) e maior que 10ng/mL em quatro (13,33%). pacientes.

A quantidade de tecido prostático a ser ressecado é um dos parâmetros mais importantes na escolha do procedimento cirúrgico. A habilidade de cada resseccionista deve estabelecer o seu limite (Mebust, 1993). Neste trabalho, os fragmentos ressecados foram pesados, sendo que a média do peso foi de 29,87g, variando de 11g a 102g.

Estes dados demonstram que a população pesquisada foi semelhante à da maioria dos estudos em termos de idade, gravidade dos sintomas, PSA_t e relação do PSA l/t, peso da próstata e peso ressecado da próstata, de tal forma que os resultados do estudo podem ser aplicados na maioria dos pacientes submetidos à RTUP.

Elevação dos níveis séricos do antígeno prostático específico total é bem estabelecida na literatura em pacientes portadores de prostatite aguda, que, após tratamento com antibióticos, tendem a se normalizar. Existem divergências na literatura quando se fala em prostatite crônica, não sendo bem determinada sua influência sobre os níveis de PSA (Dalton, 1989; Nadler *et al.*, 1995; Gromatzky *et al.*, 1999; Kwak *et al.*, 2002). Neste estudo, doze pacientes (40%) apresentavam prostatite crônica no exame histopatológico da próstata. Esses pacientes apresentaram uma média de PSA_t maior do que a de pacientes sem prostatite, mas não houve diferença estatisticamente significativa. Também não houve diferença entre os pacientes com e sem prostatite em termos de idade, gravidade dos sintomas

(medida pelo IPSS) e relação do PSA l/t. A comparação do PSA_t entre pacientes com e sem prostatite aos 30, 60 e 180 dias do pós-operatório não revelou diferenças significantes entre os grupos, concluindo-se que a presença de prostatite crônica não interfere nos resultados séricos do PSA no pós-operatório dos pacientes submetidos à RTUP.

A melhora clínica observada após a RTUP, medida pelo IPSS, foi bastante significativa e estabilizou-se após 60 dias da cirurgia. O IPSS foi aplicado aos 30 pacientes avaliados e variou de 18 a 29 com média de 22,5, distribuídos em 26 pacientes com IPSS grave e quatro com IPSS moderado. No 30º pós-operatório, houve uma redução média do IPSS para 12,6 (44%), no 60º PO, para 11,6 (48%), e no 180º PO, 11,3 (50%). Esta variação do IPSS após RTUP está de acordo com os resultados de outros autores (Rodrigues *et al.*, 2001; De Nunzio *et al.*, 2003).

Na literatura, um número relativamente limitado de trabalhos avaliaram as alterações séricas do PSA após RTUP. Franklin *et al.* (1996), estudaram um grupo de pacientes submetidos à RTUP e encontraram uma redução do PSA de 4,6ng/mL para 0,8ng/mL. Aus *et al.* (1996), publicaram seus estudos em 190 pacientes com PSA pré-operatório, médio de 6ng/mL e que foi reduzido após três meses para 1,9ng/mL. Wolff *et al.* (2000) estudando 57 pacientes encontraram PSA médio de 4,27ng/mL havendo uma redução em 48 meses para 0,6ng/mL.

Oesterling *et al.*, 1993, estudando um grupo pequeno de 13 pacientes, concluíram que, após RTUP, os níveis de PSA voltam aos níveis basais em 18 dias, em média, com variação de 12 a 30 dias, porém alguns

pacientes somente atingiram o nível basal após 30 dias e sugerem que o ideal seria esperar 45 dias.

Nesse trabalho, encontrou-se a média do PSA pré-operatório em 6,19ng/mL. Trinta dias após a RTUP, houve redução para 2,27ng/mL (63%). Aos 60 dias de pós-operatório, o PSA reduziu-se para 1,75 ng/mL (71% de redução). Aos 180 dias, houve discreto aumento da média de PSA_t para 1,79ng/mL, porém não foi estatisticamente significativo. Isso mostra que não se deve dosar o PSA_t antes de 60 dias após a cirurgia. Os baixos níveis séricos observados após 60 dias de cirurgia devem se manter por anos, resultando em uma população com marcadores séricos semelhantes aos de homens que não desenvolveram HPB (Hammerer *et al.*, 1995).

Na hiperplasia prostática benigna, o PSA_t é produzido predominantemente na zona de transição. O PSA livre é produzido em mesma proporção nas zonas de transição e periférica nesses pacientes, de tal forma que a RTUP, ressecando a zona de transição, diminui significativamente o PSA_t, sem afetar a fração livre do PSA (Recker *et al.*, 1998b). No presente estudo, a relação do PSA l/t não foi alterada após a cirurgia. Esta observação está de acordo com os achados de Recker *et al.* (1998b) que não encontraram variação significativa de PSA_t/l após a RTUP.

6. CONCLUSÕES

a) Os níveis séricos de PSA_t dos pacientes com HBP foram reduzidos após RTUP atingindo o valor mínimo de estabilização após 60 dias (71%) da cirurgia.

b) A relação do PSA l/t não se alterou após a cirurgia de RTUP.

c) A evolução dos níveis séricos de PSA_t dos pacientes submetidos à RTUP não foi influenciada pela presença de prostatite crônica.

7. ANEXOS

Anexo A - Escore Internacional de Sintomas Prostáticos ("International Prostatic Symptoms Score"/ IPSS)

Problemas decorrentes dos sintomas miccionais	Nenhuma	Menos de 1 vez	Menos da ½ das vezes	Metade das vezes	Mais da ½ das vezes	Quase sempre
1. Durante o último mês, quanto a sensação de não esvaziar completamente a bexiga foi um problema?	0	1	2	3	4	5
2. Durante o último mês, quanto o fato de urinar constantemente durante o dia foi um problema para você?	0	1	2	3	4	5
3. Durante o último mês, quanto de ter que acordar diversas vezes durante a noite para urinar foi um problema para você?	0	1	2	3	4	5
4. Durante o último mês, quanto o fato de, durante a micção, ter de parar e começar várias vezes foi um problema para você?	0	1	2	3	4	5
5. Durante o último mês, quanto o fato de, ao sentir vontade de urinar, ter que procurar rapidamente um banheiro foi um problema para você?	0	1	2	3	4	5
6. Durante o último mês, quanto à diminuição do calibre e a força do jato foram um problema para você?	0	1	2	3	4	5
7. Durante o último mês, quanto o fato de ter de fazer força para começar a urinar foi um problema para você?	0	1	2	3	4	5

Anexo B - Casuística geral, iniciais, idade, I-PSS, USTR, tempo cirúrgico, peso ressecado e histopatológico

Nº	Pacientes	Idade (anos)	I-PSS	USTR (g)	Tempo cirúrgico (mm)	Peso (g)	Histopatológico
1	GCS	62	24	108	59	61	HPB
2	RMBM	67	20	103	85	65	HPB
3	GPMS	71	23	53	16	25	HPB
4	NLM	76	22	88	45	35	HPB
5	ACUS	69	24	90	52	42	HPB +prostatite
6	SAVS	58	20	64	28	21	HPB +prostatite
7	AS	68	20	95	52	41	HPB
8	GJLA	46	22	87	41	30	HPB +prostatite
9	JMMS	71	21	130	72	102	HPB
10	JGC	74	28	78	56	34	HPB
11	AAO	66	19	62	43	24	HPB +prostatite
12	RSS	71	21	74	36	16	HPB +prostatite
13	DAM	76	23	84	45	32	HPB
14	GVM	53	20	58	42	26	HPB
15	JDS	74	19	90	30	26	HPB
16	BMS	61	22	62	38	30	HPB
17	AFS	50	18	29	22	14	HPB
18	JMC	62	22	45	40	27	HPB +prostatite
19	AMC	81	24	50	42	18	HPB
20	LDAL	65	19	55	35	12	HPB
21	AR	61	20	42	35	11	HPB
22	JMS	60	28	52	32	14	HPB +prostatite
23	EPR	69	24	83	43	20	HPB +prostatite
24	ASC	63	26	93	56	55	HPB +prostatite
25	MTC	72	20	40	25	11	HPB +prostatite
26	DCA	84	25	85	52	27	HPB
27	AS	65	22	41	30	12	HPB +prostatite
28	RAS	71	29	44	32	14	HPB
29	RMR	70	23	84	55	25	HPB +prostatite
30	RSF	75	27	86	54	26	HPB

Anexo C - Aprovação do projeto

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10.03.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 1058/03, intitulado: "Alterações dos níveis séricos do antígeno prostático específico encontrados no pós-operatório de pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata" apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Geraldo de Campos Freire

Pesquisador(a) Executante: Dr. Roberto Cepêda Fonseca

CAPPesq, 10 de Março de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

Anexo D - PSA no pré-operatório, 30°, 60° e 180° dia do pós-operatório

Nº	PSA Pré			30° PO			60° PO			180° PO		
	PSAI	PSAt	PSAI/t	PSAI	PSAt	PSAI/t	PSAI	PSAt	PSAI/t	PSAI	PSAt	PSAI/t
1	0,64	2,49	25,70	0,09	0,37	24,32	0,18	0,54	33,33	0,23	0,65	35,38
2	2,15	7,84	27,42	0,53	1,95	27,17	0,35	0,84	41,66	0,36	0,97	37,11
3	0,70	3,80	18,42	0,70	3,80	18,42	0,78	5,76	13,54	0,81	5,69	14,23
4	3,16	14,00	22,57	0,52	2,81	18,50	0,43	2,08	20,67	0,56	3,05	18,36
5	0,66	2,97	22,22	0,30	0,88	34,09	0,18	0,76	23,68	0,27	1,18	22,88
6	0,27	2,09	12,91	0,09	0,81	11,11	0,15	2,34	6,41	0,10	1,05	9,52
7	1,92	8,90	21,67	0,36	1,60	22,50	0,42	2,10	20,95	0,40	2,20	18,18
8	2,79	33,46	8,33	0,27	4,69	5,75	0,21	1,44	14,58	0,32	1,96	16,32
9	1,24	5,64	21,98	0,21	0,92	22,82	0,26	1,04	25,00	0,32	1,23	26,01
10	2,72	12,00	22,66	1,23	8,13	15,12	1,20	8,17	14,68	1,06	4,88	21,72
11	1,28	5,98	21,40	0,22	1,72	12,79	0,24	2,12	11,32	0,31	2,28	13,54
12	0,25	0,78	32,05	0,13	0,70	18,57	0,10	0,49	20,40	0,17	0,96	17,70
13	0,60	3,45	17,39	0,49	1,84	26,63	0,81	2,14	37,85	0,59	2,28	25,87
14	0,75	3,78	19,84	0,21	1,57	13,37	0,16	1,00	16,00	0,19	1,28	14,84

Continua

Conclusão

Nº	PSA Pré			30º PO			60º PO			180º PO		
	PSAI	PSAt	PSAI/t	PSAI	PSAt	PSAI/t	PSAI	PSAt	PSAI/t	PSAI	PSAt	PSAI/t
15	1,43	5,70	25,08	0,23	1,27	18,11	0,34	1,44	23,61	0,36	1,45	24,82
16	0,82	4,10	20,00	0,20	0,83	24,09	0,20	0,93	21,50	0,22	1,06	20,75
17	0,15	0,95	15,78	0,04	0,32	12,50	0,04	0,31	12,90	0,06	0,40	15,00
18	0,64	2,87	22,29	0,53	1,93	27,46	0,23	0,56	41,07	0,25	0,72	34,72
19	0,42	2,04	20,58	0,22	0,96	22,91	0,24	0,77	31,16	0,26	0,89	29,21
20	0,62	2,97	20,87	0,15	0,45	33,33	0,17	0,45	37,77	0,19	0,58	32,75
21	0,48	1,70	28,23	0,27	0,62	43,54	0,14	0,39	35,89	0,25	0,94	26,59
22	0,73	5,67	12,87	0,31	1,87	16,57	0,33	1,80	18,33	0,46	2,53	18,18
23	2,20	25,10	8,76	2,29	8,98	25,50	0,29	2,37	12,23	0,47	3,24	14,50
24	1,61	7,26	22,17	0,36	2,22	16,21	0,43	2,22	19,36	0,71	2,86	24,82
25	1,02	4,50	22,66	0,45	2,53	17,78	0,63	3,82	16,49	0,54	3,22	16,77
26	0,42	1,65	25,42	0,21	1,09	19,26	0,26	1,21	21,48	0,41	1,43	28,67
27	0,62	2,80	22,14	0,19	1,15	16,52	0,09	0,77	11,68	0,17	0,80	21,25
28	0,38	1,91	19,89	0,26	5,07	5,12	0,16	1,72	9,30	0,21	0,86	24,41
29	1,45	3,72	38,97	0,39	1,23	31,70	0,30	0,99	30,30	0,46	1,50	30,66
30	1,65	5,59	29,51	0,56	5,76	9,72	0,49	1,83	26,77	0,57	1,64	34,65

8. *REFERÊNCIAS*

Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil*. 1970; 22(3):573-4.

Alexander EE, Qian J, Wollan PC, Myers RP, Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1996; 47(5):693-8.

Armbruster DA. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem*. 1993; 39(2):181-95.

AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2003; 170(2 Pt 1):530-47.

Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lodding P, Pileblad E, Hugosson J. Reference range of prostate-specific antigen after transurethral resection of the prostate. *Urology*. 1996; 47(4):529-31.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992a; 148(5):1549-57.

Barry MJ, Carlton CE, Coffey D. et al. Recommendations of the International Consensus Committee concerning prostate symptom score (IPSS) and quality of life assessment. In Cockett ATK, Aso U, Denis L et al. *Proceedings of the International Consultation of Benign Prostatic Huperplasia (BPH)*. Channel Islands: Scientific Communication Inc. 1992b. p. 323-5.

Barry MJ. The epidemiology and natural history of BPH. *Curr Opin Urol*. 1994; 4:3-6.

Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M, Rohr HP. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1979; 122(4):487-91.

Bates TS, Reynard JM, Peters TJ, Gingell JC. Determination of prostatic volume with transrectal ultrasound: a study of intra-observer and inter-observer variation. *J Urol*. 1996; 155(4):1299-300.

Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992; 147(3 Pt 2):815-6.

Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984; 132(3):474-9.

Blaivas JG. Obstructive uropathy in the male. *Urol Clin North Am*. 1996; 23(3):373-84.

Bostowick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia. In Vogelzang NJ, Scardino DT, Shipley WU, Coffey DS (ed.) *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 639-45.

Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol*. 1993; 150(2 Pt 1):369-73.

Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Benign prostatic hyperplasia; challenges for the new millennium. *Curr Opin Urol*. 2000; 10(4):301-6.

Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In Wash PC, Retik AB, Vaughan Jr. ED, Wein AJ (ed). *Campbell's urology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p. 2519-37.

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal avaluation of prostate specific antigen in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992; 267(16):2215-20.

Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*. 1995; 274(15):1214-20.

Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*. 1997; 277(18):1452-5.

Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/mL prostate specific antigen. *J Urol*. 2004; 171(6 Pt 1):2239-44.

Coker CB, Coptcoat MJ, Mulvin D, Cuomo A, Scott N, Sherwood R. The release of free prostate specific antigen into the circulation during transurethral resection of the prostate: kinetics and interaction with serum protease inhibitors. *Br J Urol*. 1998; 81(1):105-8.

Crawford ED, Austenfeld M, Debruyne F, Hall R, Murphy G. *Controversies in prostate cancer*. In: 90th Annual Meeting of the American Urological Association, Las Vegas, USA, 1995. Office of Education of American Urological Association, 1995. 86p [Apostila].

Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003; 62(6 Suppl 1):3-12.

Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*. 1998; 33(6):465.

De Nunzio C, Franco G, Iori F, Leonardo C, Minardi V, Laurenti C. Clinical and pressure-flow changes after long-term treatment with alfuzosin SR. *Urol Int* 2003;71(1):31-6.

Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, Marberger M. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology*. 1999; 54(3):517-22.

Elgamal AA, Ectors NL, Sunardhi-Widyaputra S, Van Poppel HP, Van Damme BJ, Baert LV. Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: a potential impact on prostate cancer overestimation. *J Urol*. 1996;156(2 Pt 1):464-8.

Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/mL. *Urology*. 2002; 59(6):889-93.

Franklin J, Marks LS, Dorey F. Serum PSA levels following TURP in men with BPH: long term characterization. *J Urol*. 1996; 155:378A.

Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol*. 2002; 167(6):2427-34.

Giai M, Yu H, Roagna R, Ponzzone R, Katsaros D, Levesque MA, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in serum of women with breast cancer. *Br J Cancer*. 1995; 72(3):728-31.

Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, Richard F, Garraway WM, Sagnier PP, Guess HA, Rhodes T, Boyle P, Lieber MM. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology*. 1998; 51(3):428-36.

Gleason D. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M, (ed.). *Urologic pathology: the prostate*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977: 171-98.

Gromatzky C, Mitre AI, Chedid Neto E, Arap S. Prostatite crônica: influência sobre a dosagem sérica do PSA. *J Bras Urol*. 1999; 25(1):59-61.

Guess HA. Benign prostatic hyperplasia: antecedentes and natural history. *Epidemiol Rev*. 1992;14:131-53.

Guess HA, Heyse JF, GormLey GJ, Stoner E, Oesterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am*. 1993; 20(4):627-36.

Guess HA, GormLey GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol*. 1996; 155(1):3-9.

Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA. Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol*. 1995; 153(1):111-4.

Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physicochemical characteristics of "γ-seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. *Nippon Hoigaku Zasshi*. 1971; 25(4):322-4.

II Consenso Internacional em Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) da Organização Mundial de Saúde. Proceedings. Paris. June, 1993.

III Consenso Internacional em Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) da Organização Mundial de Saúde. Proceedings. Mônaco. June, 1995.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer [online]. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2005/>. 2004.

Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Kubota Y, Fukabori Y, Kurokawa K, Suzuki K, Yamanaka H. Usefulness of prostate-specific antigen velocity in screening for prostate cancer. *Int J Urol*. 2002; 9(6):316-21.

Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. 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(5):601-06.

Karazanashvili G, Abrahamsson PA. Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169(2):445-57.

Khiehl R, Lemos LAD, Stavalle JN, Ortiz V. Correlation between chronic prostatitis and prostate specific antigen values. *Braz J. Urol.* 2001; 27(1):42-5.

Kitamura H, Masumori N, Tanuma Y, Yanase M, Itoh N, Takahashi A et al. Does transurethral resection of the prostate facilitate detection of clinically significant prostate cancer that is missed with systematic sextant and transition zone biopsies? *Int J Urol.* 2002; 9(2):95-9.

Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res.* 1980; 40(12):4658-62.

Kwak C, Ku JH, Kim T, Park DW, Choi KY, Lee E, Lee SE, Lee C. Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA levels in men with clinically undetectable prostate cancer. *Urology.* 2003; 62(5):854-9.

Langer JE, Rovner ES, Coleman BG, Yin D, Arger PH, Malkowicz SB, Nisenbaum HL, Rowling SE, Tomaszewski JE, Wein AJ, Jacobs JE. Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. *J Urol.* 1996; 155(1):228-31.

Lepor H. Natural history, evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJr, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1998: 1453-77.

Lilja H, Christensson A, Dahlen U., Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha1-antichymotrypsin. *Clin Chem*. 1991; 37(3):1618-25.

Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha 1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am*. 1993; 20(4):681-6.

Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen with cDNA. *FEBS Lett*. 1987; 214(2): 317-22.

Mc Conenll J. Epidemiology, etiology, patho-physiology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJr, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 7th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2002.

McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981; 2(1):35-49.

Mebust WK. BPH: patient care polictes. *Guidelines AUA update series*. 1993; 12:226-31.

Meikle AW, Stanish WM. Familial prostate cancer risk and low testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982, 54:1104-8.

Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1995; 154(2 Pt 1):407-13.

Netto Junior NR, D'Ancona CA, de Lima ML. Correlation between the International Prostatic Symptom Score and a pressure-flow study in the evaluation of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1996; 155(1):200-2.

Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999; 84(9):976-81.

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(3):276-82.

Oesterling JE, Tekchandani AH, Martin SK, Bergstralh EJ, Reichstein E, Diamandis EP, Yemoto C, Stamey TA. The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration. *J Urol*. 1996; 155(5):1658-60.

Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol*. 1996; 155(4):1336-9.

Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, Pettersson K, Goepel M, Tscholl R. Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the specificity for detecting prostate cancer in patients with prostatism and intermediate PSA levels. *Br J Urol*. 1998a; 81(4):532-8.

Recker F, Kwiatkowski MK, Pettersson K, Piironen T, Lummen G, Huber A, Tscholl R. Enhanced expression of prostate-specific antigen in the transition zone of the prostate. A characterization following prostatectomy for benign hyperplasia. *Eur Urol*. 1998b; 33(6):549-55.

Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJr, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders, 2002: 3003-24.

Robles JM. Últimas aportaciones del antígeno prostático específico en el diagnóstico del cáncer de próstata. In: Mavrich HV, Estévez LR. (ed). *Cáncer de prostate: el futuro de hoy*. Madrid: IDESPA, 1996. p. 39-51.

Rodrigues P, Lucon AM, Freire GC, Arap S. Urodynamic pressure flow studies can predict the clinical outcome after transurethral prostatic resection. *J Urol*. 2001; 165(2):499-502.

Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. *PLESS Study Group. Urology*. 1999a; 54(4):662-9.

Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *PLESS Study Group. Urology*. 1999b; 53(3):473-80.

Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1999c; 53(3):581-9.

Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol*. 2000; 163(1):13-20.

Rosai J, Ackerman LV. Surgical Pathology. New York: Hardcover. 1996. Cap. 18. p. 1362-8.

Rovner ES, Schanne FJ, Malkowicz SB, Wein AJ. Transurethral biopsy of the prostate for persistently elevated or increasing prostate specific antigen following multiple negative transrectal biopsies. *J Urol*. 1997; 158(1):138-41.

Shingleton WB, Terrell F, Kolski J, May W, Renfro DL, Fowler JE. Prostate specific antigen measurements after minimally invasive surgery of the prostate in men with benign prostatic hypertrophy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000; 3(3):200-2.

Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol*. 1994; 152(4):1163-7.

Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1996; 47(4):511-6.

Tombal B, De Visccher L, Cosyns JP, Lorge F, Opsomer R, Wese FX et al. Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. *BJU Int*. 1999; 84(9):1015-20.

Vanasupa BP, Miller TA, Schwartz BF. Diagnosis of prostate adenocarcinoma using transurethral resection of the prostate after multiple negative transrectal biopsies and persistently elevated prostate-specific antigen level. *Urology*. 2000; 56(6):1056.

Vesey SG, Goble NM, Stower MJ, Hammonds JC, Smith PJ. The effects of transurethral prostatectomy on serum prostate specific antigen. *Br J Urol*. 1988; 62(4):347-351.

Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979; 17(2):159-63.

Wirth MP, Froehner M. Value of endocrine therapy for early and locally advanced prostate cancer. *Drugs Aging*. 2003; 20(2):115-24.

Wolff JM, Boekels O, Borchers H, Jakse G, Rohde D. Altered prostate specific antigen reference range after transurethral resection of the prostate. *Anticancer Res.* 2000; 20(6D):4977-80.

Zigeuner RE, Lipsky K, Riedler I, Auپرich M, Schips L, Salfellner M et al. Did the rate of incidental prostate cancer change in the era of PSA testing? A retrospective study of 1127 patients. *Urology.* 2003; 62(3):451-5.