

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

**ANÁLISE DA VARIAÇÃO DA DOSAGEM SÉRICA DO
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO EM PROGRAMAS
DE RASTREAMENTO PARA DETECÇÃO PRECOCE DO
CÂNCER DE PRÓSTATA**

MARCOS DIAS FERREIRA

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre
2006

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

**ANÁLISE DA VARIAÇÃO DA DOSAGEM SÉRICA DO
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO EM PROGRAMAS
DE RASTREAMENTO PARA DETECÇÃO PRECOCE DO
CÂNCER DE PRÓSTATA**

MARCOS DIAS FERREIRA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de Doutor em Cirurgia. Área de Concentração: Urologia e Andrologia.

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

Porto Alegre

2006

F383aFerreira, Marcos Dias

Análise da variação da dosagem sérica do antígeno prostático específico em programas de rastreamento para detecção precoce do câncer de próstata / Marcos Dias Ferreira; orient. Walter José Koff. - 2006.

154 f. ; il.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia. Porto Alegre, BR-RS, 2006

1. Próstata 2. Câncer de Próstata 3. Hiperplasia Prostática Benigna I. Koff, Walter José II. Título

NLM:WJ 762

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

A minha amada esposa, Denise, pela força de seu amor, pela dedicação a nossa família e por sua inesgotável e carinhosa compreensão.

Ao nosso amado primogênito, Marcus Vinícius, minha inspiração no desenvolvimento constante do "Dom da Paternidade", pelas brincadeiras solitárias e pelas conversas que adiamos.

A nossa princesinha, Anna Carolina, minha "dona", nossa flor de delicadeza com sangue cor-de-rosa, por me recordar diariamente que eu pertencço a alguém...

Aos meus pais, Edson e Enilda, antes de tudo, pelo amor com o qual pavimentaram a estrada para os meus primeiros passos, pela educação e pelos princípios sobre os quais tenho construído a minha própria história e, por fim, pela dedicação constante com a qual agora forjam o cotidiano de seus netos.

Aos meus irmãos, Marcelo, Márcia e Matheus, pelo sempre estimulante amor fraternal e precioso espírito solidário.

A minha terceira família, Maria Tereza, Fernando e filhos, tão amada quanto as anteriores, pelo apoio constante e pelos agradáveis momentos de calma.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Walter José Koff, acima de tudo, pela confiança em mim depositada desde o início das atividades como aluno de Mestrado, já sob sua orientação. Por todas as orientações recebidas e pela excepcional oportunidade de estar ao seu lado durante todos estes anos contribuindo para o crescimento da produção científica do Serviço de Urologia do HCPA.

Ao Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela maravilhosa oportunidade de um edificante convívio com todos os seus membros, pela relação especial com os residentes e doutorandos e, por fim, pelas excelentes oportunidades de crescimento científico.

Ao Serviço de Urologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Grupo Hospitalar Conceição, pela qualificada formação cirúrgica que ali pude adquirir, pela amizade que pudemos compartilhar durante proveitosos anos e que se mantém no carinho que recebo a cada retorno.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por todo apoio prestado desde a análise metodológica do Projeto de Pesquisa até o auxílio à análise dos dados, passando pelo decisivo apoio financeiro concedido através do FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos).

AGRADECIMENTOS

- A todos os pacientes que participaram deste estudo pela colaboração e disponibilidade oferecidas.

- A Prof. Dra. Maria Isabel Edelweiss, renomada patologista, possuidora de um entusiasmo científico ímpar, pelas inúmeras oportunidades de receber sua orientação e partilhar de seu agradável convívio.

- Ao querido amigo e brilhante urologista, Dr. Leonardo Petteffi, pelas sugestões preciosas na "tradução" das minhas idéias.

- Aos médicos residentes do Serviço de Urologia, em especial aos amigos Dr. Roberto Lodeiro Muller, Dr. Tiago Rosito e Dr. Renan Cabral, pela dedicação e cuidado dispensados em importantes etapas deste estudo.

- Aos Acadêmicos e Doutorandos, bolsistas ou voluntários do nosso Grupo de Estudos em Urologia (GEU), em especial ao Dr. Daniel Botelho e aos Ddos. Eduardo Terra Lucas, Cleber Brenner, João Pedro Tedesco e Gustavo Favaretto, que souberam entender e aplicar os nossos princípios e sistemática de trabalho para uma profícua produção científica.

- Aos meus competentes e dedicados alunos, Dr. Julio Espinel e Ddo. Leonardo Winkelmann, que assumiram com extrema responsabilidade todas as tarefas que lhes foram delegadas, desde o auxílio na coleta de dados desta Tese até

a assistência na elaboração dos resumos dos diversos trabalhos apresentados em várias Semanas Científicas e Congressos.

- Aos amigos, parceiros de cirurgia e companheiros de caserna, Dr. José Luiz Nardi e Dr. Carlos Daniel Jaeger, pelo carinho da nossa convivência e importante estímulo profissional.

- Aos amigos e preceptores do Serviço de Urologia do HNSC: Dr. Hernando K. Limeira (*in memoriam*), Dr. Eriberto R. Geiss, Dr. José Dalávia Greff, Dr. Isidoro D. Papadopol, Dr. Valdir Glufke, Dr. Ilson Alvarenga, Dr. Iníold Cavalheiro, Dr. José Nicolau Olyjnik e Dr. Gelson Spironello por terem me dado a primeira e decisiva oportunidade de acesso ao conhecimento da Urologia.

- Aos amigos e preceptores do Serviço de Urologia do HCPA: Dr. Protásio Alves, Dr. Cláudio Lima, Dr. Bernardo Moreira, Dra. Nancy Denicol, Dr. Renato Scaletsky e Dr. Milton Berger pela gentil acolhida nesta sempre nova e desafiadora missão.

- À Vânia Naomi Hirakata, Mestre em Epidemiologia, bioestatística do GPPG/HCPA, pela paciência e competente orientação nas análises dos dados.

- À querida Norma da Silva, secretária do Serviço de Urologia, pela amizade e solicitude em todas as horas.

- À dedicada Estela Araripe, secretária do PPG em Cirurgia, pelo cuidado demonstrado na lembrança periódica de nossas obrigações.

- A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, da UFRGS, pela qualidade na transmissão de seus ensinamentos.

- A todos os funcionários do HCPA, em especial os do ambulatório e do CCA, que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
LISTA DE QUADROS.....	12
LISTA DE TABELAS	13
RESUMO	15
ABSTRACT.....	17
1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DA LITERATURA E JUSTIFICATIVA	21
3 OBJETIVOS.....	35
3.1 HIPÓTESES CONCEITUAIS	35
3.2 OBJETIVO GERAL	35
3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
4 METODOLOGIA	37
4.1 DELINEAMENTO	37
4.2 AMOSTRA	37
4.3 PERÍODO	38
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	38
4.5 VARIÁVEIS.....	39
4.6 PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS	39
4.6.1 Avaliação Preliminar e Seqüencial.....	39
4.6.2 Dosagem Sérica do PSA	40
4.6.3 Exame Digital da Próstata	40
4.6.4 Ultra-sonografia Transretal com Biópsia (USTR).....	41
4.6.5 Resultado da biópsia prostática	41
4.6.6 Conduta Pós-Diagnóstico	42
4.6.7 Conduta no Grupo Intervenção.....	42
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
4.7.1 Cálculo do Coeficiente de Variabilidade Percentual (CVP).....	43
4.7.2 Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic)	44
4.7.3 Teste " U " de <i>Wilcoxon-Mann-Whitney</i> (WMW)	44
4.7.4 Teste "t" de Student e Teste de Qui-quadrado de Pearson	44

4.7.5 Análise da Variância (ANOVA)	45
4.7.6 Programas Estatísticos	45
4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
5 RESULTADOS	47
5.1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES	47
5.2 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO CINÉTICA (181 PACIENTES)	50
5.3 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO OBSERVAÇÃO (39 PACIENTES)	51
5.4 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO INTERVENÇÃO (66 PACIENTES)	52
5.5 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO CINÉTICA	54
5.5.1 Estratificação por diferença de TEMPO entre as medidas	54
5.5.2 Estratificação por FAIXA ETÁRIA	55
5.5.3 Estratificação por diferença no TOQUE RETAL	57
5.5.4 Estratificação por FAIXA de PSA	58
5.6 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO OBSERVAÇÃO	60
5.7 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO INTERVENÇÃO	61
5.8 MEDIDAS DE DESEMPENHO DO TESTE DE OBSERVAÇÃO	63
5.9 MEDIDAS DE DESEMPENHO DO TESTE DE INTERVENÇÃO	64
6 DISCUSSÃO	66
6.1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES	68
6.2 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO CINÉTICA (181 PACIENTES)	69
6.3 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO OBSERVAÇÃO (39 PACIENTES)	71
6.4 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO INTERVENÇÃO (66 PACIENTES)	72
6.5 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO CINÉTICA	74
6.5.1 Estratificação por diferença de TEMPO entre as medidas	75
6.5.2 Estratificação por FAIXA ETÁRIA	76
6.5.3 Estratificação por diferença no TOQUE RETAL	78
6.5.4 Estratificação por FAIXA de PSA	78
6.6 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO OBSERVAÇÃO	80
6.7 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO INTERVENÇÃO	82
6.8 MEDIDAS DE DESEMPENHO DO TESTE DE OBSERVAÇÃO	82
6.9 MEDIDAS DE DESEMPENHO DO TESTE DE INTERVENÇÃO	84
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
8 CONCLUSÕES	90
REFERÊNCIAS	92
ARTIGO: VARIAÇÃO BIOLÓGICA DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO EM PROGRAMAS DE RASTREAMENTO PARA DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE PRÓSTATA	100
RESUMO	102
INTRODUÇÃO	104
MATERIAL E MÉTODOS	107
RESULTADOS	109
DISCUSSÃO	114
CONSIDERAÇÕES FINAIS	127
CONCLUSÕES	130
REFERÊNCIAS	132
ANEXOS	140
ANEXO A - Diagramas de Investigação dos Grupos Observação e Intervenção	141
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	142

ANEXO C - Termo de Utilização de Dados (TUD)	145
ANEXO D - Índice de Sintomas de Prostatite Crônica (<i>Chronic Prostatitis Symptoms Index - CPSI</i>).....	146
ANEXO E - Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (International Prostatic Symptoms Score - IPSS)	148

LISTA DE ABREVIATURAS

AUA	<i>American Urological Association</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CaP	Câncer de Próstata
CPSI	<i>Chronic Prostatitis Symptoms Index</i>
CVP	Coeficiente de Variabilidade Percentual
DP	Desvio-padrão
DPSA	Densidade do PSA
DPSAZT	Densidade do PSA na zona de transição
EUA	Estados Unidos da América
GC	Grupo Cinética
GI	Grupo Intervenção
GO	Grupo Observação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IC	Intervalo de Confiança
I-PSS	<i>International - Prostatic Symptoms Score</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i>
PSA1	Primeira dosagem do Antígeno Prostático Específico
PSA2	Segunda dosagem do Antígeno Prostático Específico
PSA3	Terceira dosagem do Antígeno Prostático Específico
PSAL/T	Relação PSA livre sobre o PSA total
PV	Percentual de Variação

ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TR	Toque Retal
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPSA	Velocidade do PSA
USTR	Ultra-sonografia Transretal

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Variação do PSA da 1ª aferição (PSA1) para a 2ª aferição (PSA2).....	48
Quadro 2 - Variação do PSA da 2ª aferição (PSA2) para a 3ª aferição (PSA3).....	48
Quadro 3 - Variação do PSA da 1ª aferição (PSA1) para a 3ª aferição (PSA3).....	49
Quadro 4 - Medidas de tendência central do PSA em pacientes com até 5 aferições.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência de pacientes por momento de aferição e por faixa de PSA.....	47
Tabela 2 - Medidas de tendência central e dispersão dos Coeficientes de Variabilidade Percentuais (CVPs) nos 3 intervalos entre as aferições de PSA e estratificadas por faixa de PSA.....	50
Tabela 3 - Variação Geral do PSA no Grupo Cinética.....	51
Tabela 4 - Associação entre cinética do PSA e resultado da biópsia no GO	52
Tabela 5 - Comportamento cinético do PSA no Grupo Intervenção (após levofloxacina 500 mg/dia por 4 semanas).....	53
Tabela 6 - Associação entre cinética do PSA e resultado da biópsia no GI	53
Tabela 7 - Estratificação do Coeficiente de Variabilidade Percentual por intervalo de tempo no GC*	55
Tabela 8 - Comportamento do PSA (variação) estratificado por faixas etárias no GC.....	56
Tabela 9 - Coeficiente de Variabilidade Percentual estratificado por faixas etárias no GC	56
Tabela 10 - Comportamento do PSA (variação) estratificado pelo Toque Retal no GC.....	57
Tabela 11 - CVP estratificado pelo Toque Retal no GC	58
Tabela 12 - Comportamento do PSA (variação) estratificado por faixas de PSA no GC.....	59
Tabela 13 - Coeficiente de Variabilidade Percentual estratificado por faixas de PSA no GC.....	59
Tabela 14 - Medidas de tendência central e dispersão de valores de idade, PSA, Percentuais de Variação (PV) e Coeficientes de Variabilidade Percentual (CVP) no GO.....	61
Tabela 15 - Associação entre os parâmetros de variabilidade e os resultados das biópsias no GO.....	61

Tabela 16 - Medidas de tendência central e dispersão das variáveis idade, PSA, Percentuais de Variação (PV) e Coeficientes de Variabilidade Percentual (CVP) no GI.....	62
Tabela 17 - Associação entre os parâmetros de variabilidade e os resultados das biópsias no GI.....	63
Tabela 18 - Medidas de desempenho da "redução do PSA" como teste e tendo a "biópsia" como desfecho no GO.....	64
Tabela 19 - Medidas de desempenho da "redução do PSA" como teste e tendo a "biópsia" como desfecho no GI	65
Tabela 20 - Medidas de desempenho do teste considerando reduções de 20%, 30% e abaixo de 4,0 ng/ml (" <i>under grey zone</i> ").	65

RESUMO

OBJETIVO

Determinar o índice de redução nas dosagens séricas de PSA, tidas como elevadas na primeira aferição, considerando as possibilidades de variação - natural ou pós-intervenção terapêutica - dos níveis de PSA em uma segunda aferição e avaliar a utilidade deste como método de aumento da especificidade do PSA, objetivando redução da indicação de biópsias prostáticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram obtidos os dados referentes ao comportamento cinético do PSA em uma coorte de 181 pacientes com qualquer valor de PSA (Grupo Cinética). Deste grupo, foram resgatados os dados de desfecho anatomopatológico de 39 pacientes com PSA>4,0 ng/ml na primeira mensuração (Grupo Observação). Estes últimos serviram como grupo de controle histórico para análise da variabilidade espontânea do PSA alterado e comparação de desfechos com o grupo intervenção. No último grupo, prospectivo, de 66 pacientes apresentando PSA>4,0ng/ml, foi proposta intervenção terapêutica empírica com antibiótico por 4 semanas e aplicada à mesma análise comparativa de variabilidade, incluindo a avaliação das medidas de desempenho deste método como teste diagnóstico (Grupo Intervenção).

RESULTADOS

Houve redução da primeira (PSA1) para a segunda medida (PSA2) em 64,6% dos pacientes; por outro lado, houve aumento em 63,5% dos pacientes no intervalo PSA2-PSA3. No Grupo Observação a redução foi detectada em 30,8% dos pacientes, com redução dos valores de PSA próximo de 15% (pela mediana do CVP) e CaP encontrado em 25,6%. No entanto, não houve significativa diferença estatística entre os percentuais de detecção de CaP nos subgrupos em que ocorrera ou não a redução de PSA. Já no Grupo Intervenção, a redução foi percebida em 22,7% dos pacientes, com redução do PSA em torno de 13% (pela mediana do CVP) e CaP encontrado em 21,2%. Novamente não foi observada diferença estatisticamente significativa entre seus dois subgrupos: com e sem redução de PSA. Na avaliação das medidas de desempenho do teste de PSA, considerando a análise da redução de seus valores pós-intervenção terapêutica, observou-se, a partir de várias estratificações, uma alta sensibilidade (entre 71-80%), uma baixa especificidade (entre 13-28%), altos valores preditivos negativos (73-83%), baixos valores preditivos positivos (19-23%) e baixa acurácia (29-32%).

CONCLUSÃO

Dentro de uma variabilidade intra-individual do PSA em torno de 15%, a esperada queda nos valores de PSA apresentada por até 30% dos pacientes após observação ou intervenção terapêutica, não determinou significativa redução na detecção de CaP comparativamente aos subgrupos que não apresentaram redução, sendo que tais opções, inclusive, não se sustentaram como método de seleção para aumento da especificidade do PSA, quando analisadas sob a ótica das medidas de desempenho de testes diagnósticos (valores preditivos e acurácia).

ABSTRACT

OBJECTIVE

The purpose of this paper is to determine the reduction of PSA serum dosage considered high in the first measurement, taking into account the possible variations – natural or post-antibiotic therapy – of PSA levels in the second measurement, and assess its usefulness as a method to increase PSA specificity aiming to reduce prostate biopsies.

MATERIAL AND METHODS

Data related to PSA kinetic behavior were obtained from a cohort of 181 patients with any PSA rate (Kinetics Group). From this group, we found data of pathological specimens from biopsies of 39 patients whose PSA>4,0 were obtained in the first measurement (Observation Group). The latter served as historic control group for the analysis of spontaneous variability of altered PSA and for the comparison of outcomes with the Intervention Group. In this prospective group of 66 patients with PSA>4,0 ng/ml an empirical therapeutic treatment with antibiotics for 4 weeks was proposed and the same comparative analysis of variability applied, including an assessment of this method's performance as a diagnostic test.

RESULTS

There was a reduction in 64,6% of the patients from the first measurement (PSA¹) to the second (PSA²); on the other hand there was an increase in 63,5% of the patients in the PSA²-PSA³ interval. In the Observation Group the reduction was detected in 30,8% of the patients, with a reduction of PSA values around 15% (by CVP mean) and CaP found in 25,6%. However, there was no significant statistical difference between the detection percentages of CaP in the sub-groups where there was a reduction of PSA or not. Nevertheless, in the Intervention Group the reduction was perceived in 22,7% of the patients, with a reduction of the PSA around 13% (by CVP mean) and CaP found in 21,2%. Again, no significant statistical difference was observed between the two sub-groups: with or without PSA reduction. Through the assessment of the measurements of the PSA test and based on various stratifications and the analysis of its value reduction post-treatment, the following has been observed: high sensitivity (between 71-80%), low specificity (between 13-38%), high negative predictive values (73-83%), low positive predictive values (19-23%) and low accuracy (29-32%).

CONCLUSION

Within the intra-individual variability of the PSA around 15%, the expected fall of PSA markers presented by up to 30% of the patients after observation and therapeutic treatment has not determined a significant reduction in the CaP detection compared to subgroups who did not present a reduction. Therefore, these choices did not prove to be a selective method for the increase of PSA specificity when analyzed through the measurements of the diagnostic tests performance (predictive values and accuracy).

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, não há uma diretriz mundialmente aceita para avaliação de uma primeira dosagem de PSA alterado em estudos de rastreamento, excetuando-se os algoritmos regionais do *American College of Physicians* (1) e da Sociedade Brasileira de Urologia (2), em que pesem as controvérsias atuais quanto a rastrear ou não rastrear (3). Há, entretanto, três opções possíveis e corriqueiramente utilizadas:

a. **imediate indicação de biópsia**: esta desconsidera qualquer papel potencial para flutuações randômicas nos níveis de PSA ou de erro laboratorial (1, 4-6);

b. **repetir a dosagem em seguida e associando a fração livre do PSA**: esta decisão assume o potencial de erro laboratorial. Se o teste resulta em outra dosagem elevada, uma biópsia é usualmente recomendada. Entretanto, se a repetição do teste resulta em um nível sérico normal, o paciente não é direcionado para maiores investigações, mas mantém a dosagem de PSA periódica em base anual ou semestral (1, 7-10);

c. **repetir após esperar 4-6 semanas, usualmente indicando antibioticoterapia**: esta assume que uma infecção e/ou inflamação seja a causa do PSA alterado, o qual reduzirá com o tempo e/ou tratamento (1, 11-13):

Em face das opções apresentadas, se constata que mais pesquisas são necessárias com vistas à avaliação do impacto das flutuações da dosagem sérica de PSA em um contexto onde raros estudos têm buscado respostas: populações submetidas a programas de rastreamento – em especial aqueles de base anual cujo tempo entre as avaliações possa ser demasiado longo – principalmente quando consideradas as possibilidades de reduções espontâneas do marcador e/ou por intervenções terapêuticas antibióticas dirigidas para este fim.

2 REVISÃO DA LITERATURA E JUSTIFICATIVA

O câncer de próstata (CaP) é o tipo de câncer e a segunda causa mais comum de morte por câncer entre os homens (14). Apenas no ano de 2005, estimou-se um total de 220.900 novos casos diagnosticados nos EUA e em torno de 28.900 mortes por CaP. Dentro desta mesma estatística, um novo caso é diagnosticado a cada 2,4 minutos nos EUA, enquanto um homem morre por CaP a cada 18,2 minutos (15). Além disso, estima-se um risco de 15% de que um determinado indivíduo desenvolva CaP durante a sua vida e de até 2% o risco de morrer pela doença neste mesmo período (16, 17). Ainda hoje, no momento em que o CaP é primeiramente diagnosticado, dois terços dos homens podem apresentar disseminação extracapsular (18). No Brasil, as estimativas da Sociedade Brasileira de Urologia previram a ocorrência de aproximadamente 40 mil novos casos, com uma expectativa de 9 mil óbitos por CaP. Na região metropolitana de Porto Alegre, o programa de rastreamento voluntário do Hospital de Clínicas (19) indica biópsias prostáticas para uma média de 13% dos pacientes e detecta CaP precocemente em uma média de 2% do total de rastreados (15,5% dos indicados à biópsia). Uma vez que não se dispõe de métodos de prevenção amplamente aceitos e efetivos, o rastreamento desperta um considerável interesse como abordagem potencial para o controle do CaP, que é responsável por 15,3% dos tumores em homens nos países

desenvolvidos e por 4,3% nos países em desenvolvimento.

Até a década de oitenta a incidência de CaP apresentava-se estável, entretanto, com o início dos anos noventa, observou-se uma dramática elevação nesta incidência (20). Este aumento tem sido atribuído ao crescente interesse da população masculina pela detecção precoce de doenças através do uso de modernas técnicas de rastreamento. A dosagem sérica de PSA e o exame de toque retal têm sido aplicados como instrumentos primários de rastreamento com vistas à detecção precoce de CaP, juntamente com biópsias orientadas por ultra-sonografia transretal realizadas para confirmar o diagnóstico. Estas técnicas têm sido empregadas com o objetivo de reduzir a morbimortalidade específica da doença, através da oferta de regimes de tratamentos que possam ser mais efetivos quando aplicados em pacientes com tumores confinados à próstata.

Embora a detecção precoce do CaP possa oferecer a diminuição da sua morbimortalidade associada, ainda permanecem incertezas sobre estes e outros benefícios do rastreamento (21-26). Estas dúvidas têm levado inúmeras organizações profissionais a oferecerem diretrizes promovendo a “tomada de decisão do paciente informado” (27, 28).

Esta foi uma das recomendações da mais recente tentativa de desenvolvimento de um consenso internacional nesta área - *the first Global Urologic Oncology Congress* - realizado conjuntamente com o Congresso da *Societè Internationale d'Urologie* em 2004 (29). Por outro lado, as diretrizes atuais da *American Cancer Society* e do *National Comprehensive Cancer Network* são claras em recomendarem a oferta anual de rastreamento para CaP (30). Seguindo estas mesmas diretrizes, Grubb e cols. avaliaram os resultados dos rastreamentos realizados em 10 anos, num total de 10.174 homens, dos quais 2,3% foram

diagnosticados com CaP. O resultado foi a detecção de tumores confinados ao órgão em 79% dos pacientes, clinicamente insignificantes em 15% e rapidamente progressivos em apenas 2% (31).

Entre os mais freqüentes argumentos em contrário ao rastreamento destaca-se o de que metade de todos os CaP detectados em um programa anual de rastreamento provavelmente nunca teria se tornado aparente durante todo o período de vida daqueles indivíduos (32).

Porém, desconsiderando as diversas modalidades de rastreamento hoje utilizadas, a maioria dos carcinomas de próstata continuaria a ser clinicamente diagnosticada após os tumores terem atingido estágios mais avançados, diminuindo as probabilidades curativas consideravelmente (33). Nesse sentido, o principal desafio dos próximos anos continua sendo o estabelecimento de padrões e procedimentos de rastreamento e detecção precoce do câncer de próstata de forma que se possa oferecer mais freqüentemente a cura e a mortalidade, assim, ser reduzida (34).

Perseguindo este objetivo, os rastreamentos baseados na determinação sérica do Antígeno Prostático Específico (PSA) e do toque retal (TR) têm sido amplamente difundidos e recomendados (35, 36, 37).

O isolamento do PSA em 1979, por Wang e colaboradores, ocasionou uma mudança dramática no diagnóstico e tratamento do câncer de próstata (38). O PSA é o mais sensível marcador sérico no homem com doenças prostáticas. Embora glândulas periuretrais sabidamente secretem PSA na urina, é geralmente aceito que, ao menos para o aspecto prático, o PSA é produzido exclusivamente por células epiteliais prostáticas (39). Dessa forma, o PSA tem provado sua utilidade como um marcador sérico para doença prostática. Entretanto, a sensibilidade e especificidade

do PSA não são ainda suficientes para fazer dele o teste perfeito de rastreamento para câncer de próstata, uma vez que sua elevação pode ser observada também nas prostatites e na hiperplasia prostática benigna (HPB) (40). Ainda assim, a dosagem sérica do PSA em combinação com TR tem sido recomendada amplamente como parte inicial e essencial dos programas de detecção precoce do CaP (5, 41).

A principal intenção no rastreamento do CaP é diminuir a mortalidade e aumentar a qualidade de vida dos pacientes acometidos. No entanto, para alguns autores, o verdadeiro benefício do rastreamento permanece incerto. Isto se deve, em parte, pelos significativos índices de falso-positivos e falso-negativos apresentados pelos dois pilares do rastreamento (PSA e TR). De outra parte, inclui o custo dos testes de seguimento, sua natureza potencialmente invasiva, o falso senso de segurança seguindo o resultado de testes falso-negativos e o uso de tratamentos virtualmente prejudiciais que poderiam não providenciar qualquer melhora nos resultados de saúde. Some-se a isto o fato de vários estudos de autópsias revelarem que a prevalência de CaP é realmente alta, indicando que muitos homens morrem com a doença e não da doença. Finalmente, a falta de evidências (pró-rastreamento) de alta qualidade na literatura médica vem a reforçar os conflitos de recomendações feitas por várias entidades médicas – incluindo entre estes o mais recente: *American Urological Association (AUA) versus National Institute of Health (NIH)* (14).

O uso do PSA como uma ferramenta de rastreamento do CaP tornou-se amplamente utilizado desde a sua introdução na prática urológica há mais de 15 anos. Isto levou, inicialmente, a um rápido aumento na incidência de CaP, mas o impacto na mortalidade do CaP é incerto. Dois recentes estudos ecológicos mostraram resultados divergentes. Em um estudo em uma região da Áustria na qual o teste de PSA era rotineiramente utilizado entre homens de 45 a 75 anos, a região

experimentou uma significativa redução na mortalidade comparada com as outras do País (37). Entretanto, em uma comparação similar nos EUA, duas regiões com diferentes taxas de rastreamento exibiram taxas de mortalidade por CaP equivalentes (42). Apesar disso, um outro estudo mais recente, avaliando nove áreas geográficas e conduzido por Shaw e cols. (43), encontrou resultados que sugerem uma fraca tendência de que áreas com maiores taxas de rastreamento tenham maior declínio nas taxas de mortalidade por CaP.

Até este momento, o teste de PSA não é recomendado como ferramenta de rastreamento do CaP pela *US Preventive Services Task Force* nem pela *Canadian Task Force on Preventive Health Care*. Já o *National Cancer Institute (NCI)* define o rastreamento como uma estratégia ainda sob investigação enquanto a *American Cancer Society* e a *AUA* defendem esta conduta, associada ao TR, como recomendável (1, 14, 32, 33, 36, 37). Apesar de toda esta discussão, o teste de PSA é freqüentemente utilizado como ferramenta essencial em programas de detecção precoce de CaP, em parte em resposta às demandas do público masculino por ações "preventivas" e, de outro lado, como item oferecido em avaliações de "check-up" (44).

Já há 10 anos atrás, em um estudo de base populacional, no estado de Nova Iorque, EUA, demonstrou-se que entre 26 e 37% dos homens relataram saber que haviam sido submetidos ao teste de PSA (45). Somado a isto, os resultados de rastreamento de CaP em larga escala, tais como o *Prostate Cancer Awareness Week* e os estudos prospectivos de 6 centros universitários, demonstraram que entre 10 e 15% dos homens em seu primeiro ano de rastreamento tiveram um nível de PSA > 4,0ng/ml e foram indicados para submeterem-se à biópsia prostática (6, 41, 46). Outros trabalhos sugerem um aumento (21%) na possibilidade de indicação a partir de novos rastreamentos nos anos seguintes (1).

O fato principal, entretanto, é que desde que o rastreamento de CaP por PSA foi amplamente implementado em 1990, a mortalidade por CaP nos EUA tem diminuído dramaticamente. A redução tem sido em uma média de 2,4% anualmente de 1993 a 2003, representando uma retração total de 17,4% nas mortes por CaP durante todo este período (15). Embora alguns argumentem que isso possa se dever às melhorias nos tratamentos de CaP, nenhuma grande mudança nessas rotinas surgiu na última década a não ser o advento da disseminação dos programas de rastreamento de CaP (14). Somam-se a estes os resultados de outros estudos que também identificam redução na mortalidade por CaP (36, 37, 47), redução no número de indivíduos que tinham metástases na ocasião do diagnóstico (48, 49) e aumento nos índices potenciais de cura – de 30 para 70% - em razão da migração de estágio tumoral (com redução de 57 para 29% de tumores avançados) em razão dos rastreamentos (50).

Um outro aspecto nesta questão, não menos importante e de abrangência epidemiológica considerável, são as implicações econômicas do rastreamento do CaP. Embora alguns estudos buscassem determinar se rastreamento massivo seria mais efetivo que rastreamento eventual, rastreamento seletivo ou não-rastreamento, via de regra a análise custo-efetividade acabava se baseando em modelos estatísticos de grandes rastreamentos populacionais (totais, massivos). E mesmo nestas séries, comparativamente ao rastreamento de câncer de mama, o custo médio por paciente rastreado era 50% menor – US\$ 55.00 por homem *versus* US\$ 110.00 por mulher. Nestes mesmos estudos, obteve-se um custo médio por CaP detectado de US\$ 2,953.00, enquanto o custo médio por câncer de mama detectado atingiu surpreendentes US\$ 15,284.00. Estes mesmos autores estimaram que o impacto do rastreamento do CaP poderia determinar uma diminuição na mortalidade entre 25,8 e 37,7%. Em termos de impacto na morbidade, se apresentasse uma

redução de apenas 5,7 a 8,1% na mortalidade, o rastreamento de CaP já seria igualmente custo-efetivo ao rastreamento de câncer de mama, ainda que este último seja 3,7 a 5,2 vezes mais caro em termos de custo por câncer detectado (51).

A preocupação atual tem sido concentrada também nos aspectos relacionados ao custo-efetividade destes programas. Neste sentido, a possibilidade de se estar diagnosticando e tratando tumores clinicamente insignificantes, ainda que objeto de grandes controvérsias (52, 53), pode assumir dimensões não menos absurdas do que aquelas relacionadas à própria falta de especificidade do método. Assim, novos estudos têm buscado avaliar opções de rastreamento que levem em consideração não só os métodos disponíveis de aumento da especificidade do PSA, mas também outros elementos que melhorem o desempenho da relação custo-benefício dos diversos modelos de rastreamento aplicados, como os níveis basais de PSA à primeira visita, a sua variabilidade ao longo do tempo e o intervalo de detecção entre os rastreamentos (54, 56).

Como diversos estudos indicam que entre 65 e 75% dos pacientes, dos que são submetidos à biópsias, baseados no achado exclusivo de um PSA intermediário, não têm evidência histológica de CaP, fica clara a necessidade de aprimoramento das ações de detecção precoce visando uma melhor identificação dos grupos de maior risco (6, 54). Quando se utiliza um valor de corte de 4,0 ng/ml para o PSA, pode-se detectar por ultra-sonografia com biópsias entre 25 e 30% de CaP nos casos suspeitos pelo rastreamento; os demais casos constituem falso-positivos, os quais devem-se principalmente à HPB ou às prostatites, causando preocupação desnecessária ao paciente (35).

Neste aspecto, uma variedade de novos conceitos quanto ao PSA tem sido introduzida, todos com o objetivo de otimizar a utilidade clínica do PSA pelo aumento

de sua sensibilidade e especificidade e, dessa forma, tentar diminuir o número de biópsias desnecessárias em homens com doença benigna. Estes novos conceitos incluem a densidade do PSA, velocidade do PSA, PSA ajustado pela idade e determinação das formas moleculares do PSA (livre *versus* complexado às proteínas inibidoras das proteases séricas) (57-64).

A utilização destes novos parâmetros tem levado a uma maior especificidade diagnóstica, detectando maior número de tumores clinicamente localizados e, portanto, potencialmente curáveis. Conseqüentemente, isto tem levado a um aumento substancial no número de homens submetidos à cirurgia radical por tumores pequenos que poderiam, segundo alguns, ser clinicamente pouco significativos. Alguns autores sugerem que o índice de doença insignificante esteja entre 17 e 26% dos pacientes submetidos à prostatectomia radical (65, 66).

Não menos importante que as considerações sobre as conseqüências da terapêutica indicada, são aquelas associadas à diretriz de investigação de uma alteração na dosagem sérica de PSA. Neste aspecto, os programas de rastreamento podem induzir a uma indicação excessiva de biópsias prostáticas – procedimentos não isentos de risco (67, 68) – sem levar em conta o percentual significativo de aferições de PSA alteradas que espontaneamente, ou mesmo após um período de antibióticos, retorna ao normal.

Vários autores têm relatado a obtenção de percentuais substanciais de PSA elevados que, espontaneamente, retornam aos níveis normais. Alguns estudos sugerem o período de 4-6 semanas para que um determinado PSA retorne ao nível basal após uma biópsia prostática ou uma ressecção transuretral da próstata (1, 11). Portanto, parece razoável esperar ao menos este período de tempo antes de realizar uma nova dosagem. Uma política de confirmação de um resultado anormal de PSA

certamente determina importantes considerações em termos de saúde pública. Se uma proporção significativa dos participantes de um programa de rastreamento apresenta níveis de PSA normais em uma dosagem subsequente, a economia de custos seria substancial, uma vez que estes homens não seriam mais indicados para a realização de biópsias prostáticas. Apesar da biópsia prostática ser relativamente segura, sérias infecções têm sido relatadas entre 1 a 7% destas intervenções e hematúria importante entre 2 a 4% dos casos (67, 68). Uma política de confirmação pode, então, não somente reduzir significativamente o número de procedimentos desnecessários, mas também trazer o benefício da redução do diagnóstico de câncer em homens com pequenos tumores incidentais, os quais, de outro modo, estariam sujeitos à morbidade de tratamentos definitivos para o que poderia ser considerada uma "pseudodoença" que não representaria nenhuma ameaça à sua vida ou saúde.

Naturalmente, uma política de confirmação após 4 a 6 semanas poderia, teoricamente, permitir o crescimento e disseminação de um tumor maligno. Esta preocupação parece infundada no que se refere ao câncer de próstata. A progressão do câncer em estudos de conduta expectante ("*watchful waiting*") embasa o conceito de que o câncer de próstata tem uma história natural prolongada. O estudo de Epstein e cols. (69), com 70 pacientes com câncer de próstata em estágio T1c, os quais foram submetidos à conduta expectante com repetidas biópsias para avaliar a progressão, demonstrou que apenas 12,9% dos pacientes apresentaram um aumento no grau de Gleason de 6 ou menos para 7 ou mais. Eles concluíram, portanto, que um retardo de vários meses entre a biópsia e o tratamento cirúrgico não deve ser motivo de preocupação. Já Stamey e cols. (70), examinando níveis seriados de PSA em homens com câncer de próstata não tratado, observaram que a taxa de aumento do PSA, em homens com estágio clínico T1 ou T2,

demonstrou um tempo de duplicação de, pelo menos, 2 anos. Além disso, dados de Holmberg e cols. (47), em um estudo randomizado comparando prostatectomia radical *versus* conduta expectante, não mostraram diferenças no tempo para apresentação de metástases dentro dos primeiros 5 anos após o tratamento, sugerindo que o retardo no diagnóstico de umas poucas semanas ou meses tem pouca probabilidade de alterar a eficácia do tratamento. Por fim, estes resultados podem sugerir que os homens não deveriam se preocupar em esperar várias semanas para confirmar ou não um PSA elevado antes de proceder à biópsia prostática.

Ainda dentro desta idéia, a repetição da dosagem do PSA carrega em si o inevitável potencial de variação. Neste sentido, a variabilidade constitui um problema quando um simples nível de ponto de corte de um certo parâmetro determina, por sua redução ou aumento em um intervalo de tempo, desde a realização de uma próxima etapa diagnóstica até a indicação de um procedimento terapêutico.

Assim, tangenciando a discussão das controvérsias em rastreamento de CaP, alguns autores têm descrito a variação intra-individual dos níveis séricos de PSA (7, 54, 71, 72, 77, 80-88). Todavia, as suas implicações para os programas de rastreamento não têm sido adequadamente avaliadas. Alguns destes chegam a concluir que a variabilidade do PSA deveria tornar-se parte indissociável da interpretação dos resultados de uma determinada dosagem de PSA, especialmente para aqueles pacientes com um valor próximo ao ponto de corte (11, 12, 13). Segundo alguns autores, tanto a sensibilidade quanto à especificidade do teste estariam sendo subestimados em virtude da variação intra-individual do mesmo, direcionando, assim, para a nulidade da associação do risco de CaP com os resultados dos testes de PSA (7, 12).

As variações biológicas naturais nos níveis de PSA têm sido previamente estudadas. Nixon e cols. (71) avaliaram a variação biológica diária do PSA sérico em 24 pacientes durante 2 semanas e determinaram a diferença entre 2 medidas consecutivas que indicaria uma elevação significativa. Eles concluíram que o grau de variação biológica entre os pacientes difere de tal forma que um aumento menor do que 20 a 46% entre duas medidas consecutivas de PSA pode ser devido, exclusivamente, a uma variação biológica e/ou analítica isoladamente. Além disso, eles constataram que seriam necessárias pelo menos 03 medidas consecutivas para obter uma estimativa mais adequada da concentração média em, pelo menos, metade dos pacientes com variação média de 10%. No entanto, para assegurar que 95% da população tivesse uma estimativa da concentração média de PSA com o mesmo nível de acurácia, seriam necessárias 15 medidas consecutivas para cada indivíduo.

Em outro estudo com maior número de pacientes, Ornstein e cols. (72) avaliaram a variação do PSA em 92 pacientes com mais de 50 anos testando em 3 ocasiões e com 2 semanas de intervalo entre cada aferição. Este estudo demonstrou uma variação média de aproximadamente 15% entre as medidas sugerindo que variações biológicas naturais ocorrem no curto prazo entre 2 medidas de PSA.

Já no estudo de Eastham e cols. (1), com 361 pacientes cuja idade média era de 62 anos e com vários níveis de alteração de PSA (>4,0 e/ou >2,5 e/ou ajustado pela idade e/ou PSAL/T e/ou VPSA), foi observado que em 26-37% destes houve redução do parâmetro para níveis normais. E destes em que houve melhora, 65-83% mantiveram os parâmetros normais em avaliação subsequente. Neste mesmo estudo, quando este grupo foi acompanhado por 4 anos, observou-se que entre 40 e 55% destes pacientes apresentaram, subsequente, mas não obrigatoriamente no teste seguinte, um nível normal de PSA. Estes resultados sugerem que as

flutuações nos níveis séricos de PSA podem resultar em muitas elevações falso-positivas. Muito embora o teste de PSA possa detectar precocemente o CaP, na opinião daqueles autores uma medida isolada de PSA elevado deveria ser vista com cautela, ainda mais dentro de programas de rastreamento. Ainda, segundo eles, uma nova medida elevada deveria ser obtida antes que testes mais caros e invasivos fossem recomendados (tais como a biópsia prostática).

Paralelamente, numerosos estudos têm relacionado um aumento nos níveis de PSA sérico à ocorrência de sinais e sintomas de prostatite crônica. Entretanto, muitas vezes, estes grupos não estabelecem especificamente o diagnóstico de prostatite crônica bacteriana (73, 74, 75). Mesmo assim, estes pacientes acabam sendo comumente e empiricamente tratados com antimicrobianos como terapêutica de primeira linha. Isto se baseia no fato de que o aumento dos níveis de PSA está associado com outras condições além do CaP, tais como inflamação prostática, e o tratamento da prostatite, tem sido demonstrado como potencial redutor do PSA em uma percentagem significativa destes pacientes. Dessa forma, o tratamento empírico de um paciente com uma alteração de PSA, considerando-a como manifestação laboratorial decorrente de prostatite, poderia providenciar uma abordagem alternativa para diminuir o número de biópsias negativas no caso de uma possível redução de seus valores. O tratamento inicial como prostatite pode também oferecer uma opção mais aceitável para aqueles pacientes que estão apreensivos quanto a submeterem-se ou não a uma ultra-sonografia transretal com biópsias (76, 77).

Junto a estas considerações, está sempre presente a possibilidade de que exista uma drástica redução também na taxa de detecção de CaP naqueles pacientes em que se verifique uma queda substancial dos níveis de PSA, seja espontânea ou em decorrência de antibioticoterapia. A minimização da probabilidade de detecção de CaP neste grupo de pacientes já seria o desfecho esperado e o

próprio embasamento da conduta escolhida, representando, assim, mais uma medida de aumento da especificidade do método através da redução de indicação de biópsias prostáticas. A grande questão ainda a ser respondida seria que parâmetros deveriam ser considerados para definir uma "queda substancial" do PSA: uma redução percentual significativa? Em decorrência, qual percentual: mais de 20% ou mais de 30%? O retorno à normalidade? Qual "normalidade": abaixo de 2,5 ou abaixo de 4,0 ng/ml? É possível que esta redução percentual do PSA ou o seu próprio retorno à normalidade, ao longo de um intervalo de tempo, se traduzam em métodos úteis para obter o tão perseguido aumento da especificidade do PSA? Deveria ser aplicada a análise das medidas de desempenho da redução do PSA como teste diagnóstico a fim de que esta possa orientar quanto à conduta a ser tomada (realizar a biópsia ou não)? O que deveria ser utilizado como parâmetro de redução: apenas o percentual de pacientes que têm o seu PSA reduzido ou o próprio percentual de redução do valor de PSA apresentado por determinado paciente?

Seguindo estas linhas, parece que seja particularmente útil, não somente do ponto de vista dos programas de rastreamento, mas também dentro da própria rotina de avaliação clínica urológica, que se determinem os valores correspondentes às variabilidades do método no nosso meio especialmente considerando as peculiaridades restritas a nossa realidade. Nesse sentido, este estudo tem por missão avaliar se há, através da diminuição espontânea do PSA ou mesmo por intervenção terapêutica, algum potencial de redução segura de indicações de biópsias prostáticas, minimizando as investigações invasivas de falso-positivos do teste de PSA em programas de rastreamento e, assim, indiretamente aumentando sua especificidade. Dentro desta suposição, deveria ser esperado um decréscimo significativo na proporção de diagnósticos de CaP naqueles 2 grupos avaliados

(redução espontânea ou pós-intervenção) comparativamente aos índices verificados atualmente na rotina de programas de rastreamento.

3 OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESES CONCEITUAIS

As flutuações da dosagem sérica do PSA total podem, em um programa de rastreamento, determinar um índice considerável de valores elevados na primeira aferição que, em dosagens posteriores, podem apresentar redução. Assim, isto invalidaria a utilização de dosagem isolada como critério diagnóstico para indicação de investigação mais invasiva. Do mesmo modo, a aplicação de terapêutica antibiótica linear empírica, nestes mesmos casos com PSA elevado, poderia determinar uma maior redução destes valores, o que reforçaria ainda mais a conduta no direcionamento a uma segunda aferição previamente à biópsia prostática.

3.2 OBJETIVO GERAL

Determinar o percentual de redução nas dosagens séricas de PSA, tidas como elevadas na primeira aferição, considerando as possibilidades de variação - natural ou pós-intervenção terapêutica - dos níveis de PSA em uma segunda aferição. Avaliar, por estes resultados, a real utilidade desta segunda aferição como método

de aumento da especificidade do PSA ou como método de redução da indicação de biópsias prostáticas.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar as medidas de freqüência do CaP na população estudada;
- verificar as medidas de sensibilidade e especificidade destes métodos de melhora do desempenho do PSA na detecção do CaP (principalmente o aumento da especificidade do PSA a partir da expectativa de redução dos valores na segunda aferição) nos dois grupos amostrais estudados ao longo do tempo (Grupo Observação e Grupo Intervenção);
- avaliar a acurácia, valores preditivos, positivo e negativo, considerando "negativos" os testes alterados, cujos valores simplesmente reduzam ou regridam à normalidade na avaliação subsequente e "positivos" aqueles cujos valores se mantenham alterados nas aferições posteriores;
- identificar, através da avaliação dos parâmetros de variabilidade, quais são os Percentuais de Variação e os Coeficientes de Variabilidade Percentuais em cada grupo amostral e suas variantes nos subgrupos estratificados (por tempo, por faixa etária, por TR e por faixa de PSA);
- observar o comportamento do PSA ao longo do tempo estipulado, identificando a cinética de seus deslocamentos nos subgrupos estratificados.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO

Estudo retrospectivo dos dados coletados em um Programa de Rastreamento anual denominado "Quinzena da Próstata" (quando considerada a coleta dos dados das quinzenas passadas), mas de caráter prospectivo quando considerado o grupo de pacientes com PSA elevado da última quinzena submetidos a tratamento. Delineamento principal: estudo longitudinal com braço prospectivo (GI) e braço retrospectivo (GO); com fator em estudo sendo PSA, sua variação e outros testes de diagnóstico precoce de CaP (TR e USTR) e desfecho sendo a identificação da presença ou ausência histopatológica de CaP (Anexo A).

4.2 AMOSTRA

Da população geral de pacientes submetidos a rastreamento para diagnóstico precoce de CaP no período de 6 anos (1998-2003), com ou sem indicação de USTR, com biópsia (PSA e/ou TR alterado), a população de pesquisa incluiu todos os indivíduos que atenderam ao convite para participação no programa de

rastreamento do HCPA e que fizeram o exame. Do total de 1305 pacientes rastreados, selecionamos o Grupo Cinética (GC) com 181 pacientes apresentando qualquer nível de PSA em intervalos anuais de seguimento. Deste último, selecionamos o Grupo Observação (GO) com 39 pacientes apresentando PSA acima de 4,0 ng/ml na primeira aferição e ausência de diagnóstico de CaP na primeira biópsia. Realizamos o cálculo do tamanho amostral, considerando uma variação percentual e aleatória de 20% nos valores de PSA aferidos em dois momentos, pré e pós-intervenção: o cálculo amostral demonstrou ser necessário um arrolamento mínimo de 48 pacientes (para um nível de confiança adequado - $\alpha=0,05$ - e um poder estatístico de 80%). Foram selecionados 82 pacientes e, destes, 66 concluíram o acompanhamento no Grupo Intervenção (GI). Daqueles inconclusos, a maior parte foi por recusa a se submeter à nova biópsia.

4.3 PERÍODO

As amostras dos grupos retrospectivos (GC e GO) foram coletadas por revisão sistemática dos dados obtidos nos eventos de rastreamentos programados denominados “Quinzena da Próstata” desde o ano de 1996 até 2003. O período de coleta de dados do grupo prospectivo (GI) estendeu-se de outubro de 2004 a junho de 2005.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Negativa em participar de qualquer etapa da avaliação; história de CaP,

prostatite aguda, neoplasia intraepitelial prostática (NIP), proliferação atípica de pequeno ácinos (ASAP), infecção do trato urinário (ITU), sondagem vesical ou retenção urinária nos últimos trinta dias; cirurgia prostática prévia.

4.5 VARIÁVEIS

PSA total na primeira aferição (PSA1), PSA total na segunda aferição (PSA2); PSA total na terceira aferição (PSA3); idade; resultado da biópsia classificado em presença ou não de neoplasia prostática maligna; toque retal (TR) com aspecto suspeito de neoplasia ou não; escore de qualidade de vida e índice de sintomas de prostatite crônica (*Chronic Prostatitis Symptoms Index - CPSI*) (Anexo D).

4.6 PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS

4.6.1 Avaliação Preliminar e Seqüencial

Todos os pacientes do programa de rastreamento foram submetidos à avaliação da presença ou não de sintomas do trato urinário inferior através do preenchimento do escore internacional de sintomas prostáticos (*I-PSS: International Prostatic Symptoms Score*) (Anexo E); em seguida coletaram sangue para determinação do PSA sérico e, finalmente, submeteram-se ao exame digital retal (“toque retal”) com vistas à avaliação do tamanho, consistência, sensibilidade dolorosa, superfície e nodularidade da próstata, seguindo as rotinas conforme realizado nas “Quinzenas” anteriores.

Seqüencialmente, àqueles que apresentaram alteração no toque retal sugestiva da presença de CaP, bem como àqueles com PSA sérico total acima do valor de 4,0 ng/ml, foi indicada a realização de ultra-sonografia transretal da próstata (USTR) com biópsia do tecido prostático, bem como, independentemente do ajuste pela idade, foram também encaminhados para dosagem sérica do PSA Livre previamente à realização da USTR.

4.6.2 Dosagem Sérica do PSA

Foi determinada pelo método de radioimunoensaio realizado com soro coletado antes do TR e analisado pelo kit IMMULITE - DPC (San Diego, CA - USA).

4.6.3 Exame Digital da Próstata

Foi realizado em posição de dorsolitotomia e classificado como suspeito ou não suspeito. Os achados suspeitos poderiam incluir os seguintes termos (quanto à consistência e superfície): endurecida, firme, assimétrica, irregular, nodular, pétrea e/ou outros. Os achados não suspeitos poderiam incluir desde achados característicos de hiperplasia, até os termos a seguir: fibro-elástica, fibro-adenomatosa, adenomatosa, "borrachosa" e/ou outros. Os achados compatíveis com prostatite (amolecida, dolorosa, etc.) foram considerados como não suspeitos.

4.6.4 Ultra-sonografia Transretal com Biópsia (USTR)

Foi realizada a medida do volume prostático total com um transdutor, com 02 (dois) probes (biplanar), de 7.5 Mhz no probe sagital e 6.5 Mhz no probe transversal, acoplado ao aparelho marca Acoustic Imaging (A Dornier Co.) e modelo AI 5200 S Envision. A próstata foi medida em seus planos transversal e sagital com o indivíduo deitado em decúbito lateral esquerdo e com a perna direita fletida sobre a coxa direita. A largura (diâmetro transversal) e a altura (diâmetro ântero-posterior) foram determinadas a partir da visão sonográfica do plano transversal, no ponto de maior distância ântero-posterior. O comprimento foi determinado no plano sagital por medida da maior dimensão céfalo-caudal. Após a obtenção das medidas e sob anestesia local com lidocaína gel a 2% ou infiltração de nervos pudendos e periprostática com bupivacaína a 0,5%, foram realizadas punções biópsias sextantes, sistematicamente, utilizando uma agulha de calibre 16 ajustada em uma pistola automática de biópsia marca Pro-Mag 2.2. As biópsias sextantes compreenderam os quadrantes da zona periférica e 02 (duas) biópsias da zona de transição. Em casos selecionados, algumas biópsias adicionais foram direcionadas às áreas suspeitas percebidas durante a realização do exame.

4.6.5 Resultado da biópsia prostática

Foi classificado genericamente em presença ou não de CaP, sendo que a presença de achados histopatológicos adicionais como neoplasia intra-epitelial prostática (NIP) de qualquer grau ou atipia não foram considerados indicativos de malignidade em uma primeira análise, assim como áreas de microcalcificação e/ou

prostatite crônica e/ou infarto prostático também não foram consideradas para fins de classificação do resultado.

4.6.6 Conduta Pós-Diagnóstico

Aqueles indivíduos identificados como portadores de CaP foram encaminhados para o protocolo de estadiamento e tiveram seu seguimento terapêutico de acordo com os achados deste mesmo protocolo. Aqueles, nos quais não foi identificado CaP no exame anatomopatológico, mas apresentavam um alto índice de suspeição (aqui definidos como 02 ou mais parâmetros de detecção precoce alterados), foram novamente encaminhados à dosagem sérica do PSA após 90 dias e, se este permaneceu alterado em qualquer parâmetro, foi indicada nova USTR.

4.6.7 Conduta no Grupo Intervenção

A este grupo de pacientes, constituído por indivíduos com PSA acima de 4,0ng/ml e selecionados a partir da "Quinzena", foi proposta a intervenção antibiótica por 4 semanas com levofloxacina* (500 mg/dia), assim como nova dosagem de PSA pós-tratamento, previamente à realização das biópsias já programadas. A opção por este composto deveu-se, além da base literária, à generosidade da empresa doadora.

* Levoxin®, Apsen Farmacêutica

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.7.1 Cálculo do Coeficiente de Variabilidade Percentual (CVP)

O cálculo do coeficiente de variabilidade percentual é: $CVP = (\text{desvio-padrão}/\text{média}) \times 100$. Foi utilizado como parâmetro de análise das variações do PSA ao longo do tempo em estratificações como o próprio tempo, idade, TR e faixa de PSA. Ele é o parâmetro mais utilizado de variabilidade para expressar a variação intra-individual de determinado fator (no caso, PSA). Por outro lado, o percentual de variação (PV), que é um outro parâmetro de variabilidade, tem sua fórmula em nosso estudo baseada na seguinte medida: $\{(PSA2-PSA1)/PSA1\} \times 100$. Outros autores (64, 65) também a denominam como algo do tipo "variação da razão de diferenças" ("*ratio difference variation*"). Com base na revisão da literatura retiramos algumas definições. O conceito de variação (ou flutuação ou variabilidade) fisiológica (biológica) do PSA é aqui definido como variação (PV) ou variabilidade (CVP) intra-individual do PSA (dosagens no mesmo paciente em diferentes momentos). Já a variação (ou variabilidade) analítica pode ser classificada como intra-ensaio (mesma amostra em duas análises do mesmo ensaio) ou interensaio (mesma amostra ou amostras diferentes em duas análises de diferentes ensaios). Os valores das médias e medianas dos CVPs puderam ser comparados, em termos de significância estatística, pela utilização de testes paramétricos e não-paramétricos. Para fins de melhor entendimento metodológico e adequada comparação com a literatura, optou-se pela obtenção do CVP como parâmetro de mensuração da quantidade de elevação/redução dos valores de PSA em detrimento do PV, o qual foi utilizado quase que exclusivamente para comparação de suas medidas de tendência central

com aquelas apresentadas pelo CVP. Já na avaliação do percentual de pacientes com elevação/redução de PSA foi utilizada a simples verificação direta de quantos reduziram ou quantos elevaram, ao longo do tempo, em cada grupo (GC, GO e GI).

4.7.2 Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic)

Foram utilizadas para demonstração gráfica, ao longo de uma variedade de pontos de "corte", da sensibilidade e especificidade do teste avaliado. A área sob a curva (*Area Under the Curve* - AUC) foi calculada. Todavia, optou-se por não apresentar estes gráficos, mas apenas seus resultados.

4.7.3 Teste " U " de *Wilcoxon-Mann-Whitney* (WMW)

Foi utilizado para a análise de dados não-paramétricos, de comparação intergrupos, de pacientes com e sem CaP, conforme apresentado nas tabelas de associação com os parâmetros de variabilidade.

4.7.4 Teste "t" de Student e Teste de Qui-quadrado de Pearson

Foram utilizados, para análise de dados paramétricos de comparação intergrupos, de pacientes com e sem CaP, conforme apresentado nas tabelas de associação com os parâmetros de variabilidade. O teste de qui-quadrado de Pearson foi utilizado para análise de alguns dados dicotômicos.

4.7.5 Análise da Variância (ANOVA)

Foi utilizada, dentro da análise intergrupos, na verificação da linearidade e dos desvios de linearidade quando do estudo dos coeficientes de variabilidade em suas estratificações. Dessa forma, indicava se determinado CVP aumentava, linearmente ou não, em razão da progressão de determinada faixa em questão.

4.7.6 Programas Estatísticos

Utilizou-se o SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 12.0 e o PEPI versão 3.0 (Computer Programs for Epidemiologists - PEPI - by J.H. Abramson and P.M. Gahlinger).

4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo teve seu Protocolo de Pesquisa avaliado e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Protocolo 04.136), através do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG/HCPA). Foi um estudo que obteve parte de seus dados e informações, já tabulados, provenientes de instrumento de coleta de dados de programas de rastreamento anteriores, e armazenados em banco de dados adequado às Normas de Pesquisa em Saúde do Conselho Nacional de Saúde e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Assim mesmo, como foram trabalhados também dados prospectivos, foi obtido o consentimento de todos os participantes desta etapa em apropriado Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B). Já para utilização dos dados retrospectivos (históricos) preenchemos o Termo de Utilização de Dados (TUD) (Anexo C) padronizado pelo GPPG/HCPA. Foi como proposto no Termo Aditivo ao Protocolo GPPG nº. 04-136 que constituímos o chamado Grupo Intervenção, o qual se originou dos pacientes com PSA > 4,0ng/ml, arrolados em nossa 9ª edição (2004) da "Quinzena da Próstata do HCPA" - programa de rastreamento de CaP do HCPA.

5 RESULTADOS

5.1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES

Iniciou-se a avaliação retrospectiva em um total de 1.305 pacientes com ao menos uma coleta de PSA (PSA1), rastreados aleatoriamente por 06 anos - entre os anos de 1999 e 2004. A média de idade foi de 61,6 anos com desvio padrão (dp) de 8,9 anos. Deste total, 9,8% apresentaram um exame de toque retal suspeito de malignidade. Quanto às faixas de PSA sérico encontradas na primeira aferição, 71,7% dos pacientes estavam abaixo de 2,5 ng/ml; 13,6% entre 2,6 e 4,0 ng/ml; 10,2% entre 4,1-10,0 ng/ml e 4,4% acima de 10,0 ng/ml (Tabela 1).

Tabela 1 - Frequência de pacientes por momento de aferição e por faixa de PSA

	≤ 2,5 ng/ml	2,6-4,0 ng/ml	4,1-10,0 ng/ml	> 10,0 ng/ml	Total pactes.
n PSA1 (%)	936 (71,7)	178 (13,6)	133 (10,2)	58 (4,4)	1.305
n PSA2 (%)	375 (80)	53 (11,3)	34 (7,2)	7 (1,5)	469
n PSA3 (%)	253 (80,3)	33 (10,5)	24 (7,6)	5 (1,6)	315

Foram obtidos os dados referentes ao comportamento cinético do PSA em 465 pacientes (35,9% do total) que apresentaram uma segunda coleta (PSA2), com intervalo mínimo de 1 ano (Quadro 1), e de 314 pacientes (24,1% do total) com uma terceira coleta (PSA3) também com o mesmo intervalo (Quadro 2). Observou-se, além disso, qual a variação do PSA entre a primeira e terceira aferições com qualquer intervalo de tempo dentro de um intervalo de 6 anos (Quadro 3).

Quadro 1 - Variação do PSA da 1ª aferição (PSA1) para a 2ª aferição (PSA2)

			PSA2				Total
			≤ 2,5	2,6 A 4	4,1 A 10	> 10	
PSA1	≤ 2,5	n	314	17	3	0	334
		%	94,0	5,1	0,9	0	100,0
	2,6 A 4	n	28	28	4	0	60
		%	46,7	46,7	6,7	0	100,0
	4,1 A 10	n	15	7	24	1	47
		%	31,9	14,9	51,1	2,1	100,0
	> 10	n	16	1	3	4	24
		%	66,7	4,2	12,5	16,7	100,0
Total		n	373	53	34	5	465
		%	80,2	11,4	7,3	1,1	100,0

Quadro 2 - Variação do PSA da 2ª aferição (PSA2) para a 3ª aferição (PSA3)

			PSA3				Total
			≤ 2,5	2,6 A 4	4,1 A 10	> 10	
PSA2	≤ 2,5	n	242	19	3	3	267
		%	90,6	7,1	1,1	1,1	100,0
	2,6 A 4	n	6	12	9	0	27
		%	22,2	44,4	33,3	0	100,0
	4,1 A 10	n	4	1	12	0	17
		%	23,5	5,9	70,6	0	100,0
	> 10	n	1	0	0	2	3
		%	33,3	0	0	66,7	100,0
Total		n	253	32	24	5	314
		%	80,6	10,2	7,6	1,6	100,0

Quadro 3 - Variação do PSA da 1ª aferição (PSA1) para a 3ª aferição (PSA3)

			PSA3				Total
			≤ 2,5	2,6 A 4	4,1 A 10	> 10	
PSA1	≤ 2,5	n	215	17	2	0	234
		%	91,9	7,3	0,9	0	100,0
	2,6 A 4	n	16	11	10	0	37
		%	43,2	29,7	27,0	0	100,0
	4,1 A 10	n	14	4	11	3	32
		%	43,8	12,5	34,4	9,4	100,0
	> 10	n	7	1	1	2	11
		%	63,6	9,1	9,1	18,2	100,0
Total		n	252	33	24	5	314
		%	80,3	10,5	7,6	1,6	100,0

As medianas dos valores de PSA nos três momentos foram de 1,4; 1,0 e 1,1 ng/ml. Os valores médios de PSA obtidos foram, respectivamente, 3,09; 2,01 e 2,16 ng/ml (Quadro 4). A análise de variabilidade do PSA neste grande agrupamento de pacientes demonstrou um coeficiente de variabilidade percentual (CVP) médio de 30,2% com uma mediana de 16,9% entre a primeira e a segunda medidas. Já entre a segunda e a terceira aferição, o CVP médio foi de 23,3% e a mediana 16,7% . A Tabela 2 demonstra em detalhes as medidas de tendência central e de dispersão dos CVPs em cada intervalo das aferições e estratificados por faixas de PSA, possibilitando, assim, uma análise mais refinada das variações do PSA tomando por base suas médias e desvios-padrão. Cabe salientar que, muito embora pareça haver um aumento da variabilidade conforme o aumento da faixa de PSA, isto não foi comprovado estatisticamente (a análise por ANOVA apontou todos os desvios de linearidade significativos, o que sugere ausência de linearidade). Daqueles 1.305 pacientes iniciais, selecionou-se um grupo (Grupo Cinética) com qualquer valor de PSA e que apresentasse seguimento de 03 anos consecutivos com intervalo fixo de 1 ano entre as aferições; foram encontrados 181 pacientes.

Quadro 4 - Medidas de tendência central do PSA em pacientes com até 5 aferições

		PSA.1	PSA.2	PSA.3	PSA.4	PSA.5
N	Válidos	1305	469	315	214	110
	Perdidos	0	853	1007	1108	1212
Média		3,098	2,018	2,160	1,628	1,376
Mediana		1,400	1,000	1,150	1,245	0,895
Desvio Padrão		7,7243	5,5119	6,7137	1,4369	1,3107
Mínimo		0	0	0	0	0
Maximo		128,0	109,0	114,0	12,0	9,0
Percentis	25	0,790	0,570	0,650	0,721	0,579
	75	2,800	2,165	2,190	2,193	1,765

Tabela 2 - Medidas de tendência central e dispersão dos Coeficientes de Variabilidade Percentuais (CVPs) nos 3 intervalos entre as aferições de PSA e estratificadas por faixa de PSA

	PSA1-PSA2				PSA2-PSA3				PSA1-PSA3			
	n	Md	M	DP	n	Md	M	DP	n	Md	M	DP
<2,5	334	16	22	23	267	16	22	23	234	18	25	23
2,6-4,0	60	17	27	28	27	18	24	24	37	20	34	30
4,1-10	47	19	50	52	17	13	32	41	32	44	63	50
>10,0	24	121	102	48	3	34	51	53	11	118	102	47
Total	465	16	30	34	314	16	23	25	314	21	32	34

n = n°. de pacientes; Md = mediana; M = média; DP= desvio padrão; Faixas de PSA em ng/ml.

5.2 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO CINÉTICA (181 pacientes)

Neste grupo, foi analisado o comportamento do PSA em três momentos com intervalos anuais: 1ª aferição (PSA1), 2ª aferição (PSA2) e 3ª aferição (PSA3). Os valores médios de PSA encontrados - bem como seus desvios-padrão - foram, respectivamente, 2,41 (3,3), 1,61 (1,75) e 2,58 (8,73) ng/ml. As medianas obtidas foram 1,20; 0,94 e 1,15 ng/ml.

Observando a variação entre PSA1 e PSA2 percebeu-se que o percentual de redução espontânea foi de 64,6%, enquanto que a elevação foi demonstrada em 33,1%. Apenas 4 pacientes (2,2%) mantiveram exatamente os mesmos valores nas duas aferições. No intervalo entre PSA2 e PSA3 estes resultados são praticamente invertidos: redução em 32,6% e elevação em outros 63,5% dos pacientes. Mesmos valores em apenas 7 (3,9%) deles. Porém, quando se avalia o intervalo PSA1-PSA3, constata-se que os percentuais de redução (50,8%) e de elevação (48,6%) foram muito aproximados (Tabela 3).

Tabela 3 - Variação Geral do PSA no Grupo Cinética

	Comportamento do PSA					
	> PSA2	= PSA2	< PSA2	> PSA3	= PSA3	< PSA3
PSA1	64,6%	2,2%	33,1%	50,8%	0,6%	48,6%
	(117)	(4)	(60)	(92)	(1)	(88)
PSA2				32,6%	3,9%	63,5%
				(59)	(7)	(115)

Nota: entre parênteses está o número de pacientes de cada percentual

5.3 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO OBSERVAÇÃO (39 PACIENTES)

Daquele grupo de 181 pacientes, foram resgatados os dados de desfecho anatomopatológico de 39 pacientes com PSA > 4,0 ng/ml na primeira mensuração e com outra aferição subsequente no intervalo de 1 ano. Estes últimos serviram como grupo de controle histórico para análise da variabilidade espontânea do PSA alterado (acima de 4,0ng/ml).

Em relação à variação cinética do PSA desta amostra, observaram-se alguns resultados interessantes quando do cruzamento com o resultado das biópsias realizadas no segundo momento (após o PSA2). O percentual de pacientes que apresentou redução dos valores de PSA chegou a 30%. Porém, a despeito disso, os percentuais de detecção de CaP nos subgrupos com e sem redução foram quase idênticos e absolutamente sem diferença estatística (Tabela 4).

Tabela 4 - Associação entre cinética do PSA e resultado da biópsia no GO

		Resultado da Biópsia		Total	
		Câncer (%)	Benigno (%)		
PSA	NÃO REDUZIU	n	7 (70)	20 (69)	27 (69,2)
		% SEM REDUÇÃO	25,9 *	74,1%	100
	REDUZIU	n	3 (30)	9 (31)	12 (30,8)
		% COM REDUÇÃO	25,0 *	75,0	100
Total		10 (25,6)	29 (74,4)	39 (100)	

* valor de p = 0,951 pelo teste de qui-quadrado de Pearson

5.4 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO INTERVENÇÃO (66 PACIENTES)

São apresentados os resultados obtidos a partir da análise do comportamento cinético do PSA neste grupo submetido à antibioticoterapia empírica por 4 semanas (Tabela 5). Apesar da redução significativa do PSA observada após a intervenção, de fato não houve um grande percentual de pacientes com redução de seus valores já que a maioria (quase 80%) deles se manteve dentro da mesma faixa de risco.

Tabela 5 - Comportamento cinético do PSA no Grupo Intervenção (após levofloxacina 500 mg/dia por 4 semanas)

		PSA2			Total
		≤ 4	4,1-10,0	> 10,0	
PSA1	4,1 - 10,0	10 (19,2%)	41(78,8%)	1(1,9%)	52 (100%)
	> 10,0	0 (0%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (100%)
	Total n (%)	10 (15,2%)	46 (69,7%)	10 (15,2%)	66 (100%)

Valores de PSA expressos em ng/ml

Provavelmente o resultado mais importante seja aquele demonstrado pela associação entre a cinética do PSA e o resultado da biópsia (Tabela 6). Nela se observa claramente que a diferença absoluta entre os percentuais de detecção de CaP, nos subgrupos com e sem redução do PSA na segunda aferição, é mínima e sem diferença estatisticamente significativa. Ou seja, a utilização da expectativa de redução do PSA como critério para retardo na indicação de biópsias, naqueles em que a mesma seja observada, não se traduziu em uma medida adequada do ponto de vista estatístico.

Tabela 6 - Associação entre cinética do PSA e resultado da biópsia no GI

		Resultado da Biópsia		Total	
		Câncer (%)	Benigno (%)		
PSA	NÃO REDUZIU	n	10 (71,5)	41 (78,9)	51 (100)
		% SEM REDUÇÃO	19,6 *	80,4	77,3
	REDUZIU	n	4 (28,5)	11 (21,1)	15 (100)
		% COM REDUÇÃO	26,7 *	73,3	22,7
Total		14 (21,2)	52 (78,8)	66 (100)	

* valor de p = 0,721 pelo teste de qui-quadrado de Pearson

Curiosamente, tanto no GO quanto no GI, os resultados gerais referentes à cinética do PSA contrapõem-se com aqueles observados no GC. Enquanto neste a redução dos níveis de PSA é observada em torno de 15% do total de pacientes, naqueles 2 grupos formados por pacientes com PSA acima de 4,0ng/ml a redução é demonstrada por até 30% dos pacientes. No entanto, se considerado por faixas, o PSA dos pacientes do GC, em valores iniciais superiores a 10 ng/ml, teve redução em mais de 80% dos indivíduos daquele estrato.

5.5 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO CINÉTICA

5.5.1 Estratificação por diferença de TEMPO entre as medidas

Iniciou-se a análise da variabilidade do PSA pela obtenção das medidas de tendência central de cada coeficiente de variabilidade percentual em seu respectivo intervalo de tempo. Tal opção buscou revelar se neste espaço de tempo, tão comumente evidenciado em programas de rastreamento institucionais, até mesmo pelo seu caráter anual, poderia ocorrer algum tipo incomum de variação. As menores médias e medianas do CVP foram encontradas entre a segunda e terceira medida (Tabela 7).

Tabela 7 - Estratificação do Coeficiente de Variabilidade Percentual por intervalo de tempo no GC*

INTERVALO	PSA1-2	PSA1-3	PSA2-3	PSA1-2-3
CVP**				
Média***	26,3	27,1	18,3	29,9
Mediana***	14,8	16,6	12,8	17,7
Desvio Padrão***	32,3	10,8	22,4	34,1
Mínimo***	0,0	0,0	0,0	0,0
Máximo***	141	141	141	172

* Grupo Cinética; **CVP = Coeficiente de Variabilidade Percentual; *** Valores expressos em percentagem (%).

5.5.2 Estratificação por FAIXA ETÁRIA

Buscou-se identificar se haveria a possibilidade de uma maior ou menor variabilidade espontânea do PSA em determinadas faixas etárias. Realizou-se, então, uma análise conjunta do percentual dos indivíduos com determinada variação do PSA obtido em paralelo com o coeficiente de variabilidade percentual (CVP) detectado para aquela respectiva faixa. Por exemplo, na faixa de 60-70 anos, 26,6% dos pacientes tiveram elevação dos valores de PSA e a variabilidade (CVP) mediana foi de 14%. Neste caso, a mediana da CVP é o que melhor expressaria que nos 26% de pacientes com elevação no PSA este acréscimo foi, em valores médios, de 14% (Tabelas 8 e 9).

Outro aspecto relevante é o fato de que, enquanto se observa uma redução de valores de PSA em todas as faixas de idade no intervalo entre primeira e segunda medida (entre 60-70%), o oposto ocorre no intervalo seguinte (PSA2-PSA3).

Tabela 8 - Comportamento do PSA (variação) estratificado por faixas etárias no GC

Faixa Etária	Faixa	n / %	Variação PSA1 - PSA2				Variação PSA1 - PSA3				Variação PSA2 - PSA3			
			1 > 2	1 = 2	1 < 2	Total	1 > 3	1 = 3	1 < 3	Total	2 > 3	2 = 3	2 < 3	Total
				n	%									
<50	n		11	1	6	18	6	1	11	18	4	1	13	18
	%		61,1	5,6	33,3	100	33,3	5,6	61,1	100	22,2	5,6	72,2	100
51-60	n		45	1	27	73	37	0	36	73	27	3	43	73
	%		61,6	1,4	37,0	100	50,7	0	49,3	100	37,0	4,1	58,9	100
61-70	n		45	2	17	64	39	0	25	64	21	2	41	64
	%		70,3	3,1	26,6	100	60,9	0	39,1	100	32,8	3,1	64,1	100
>70	n		16	0	10	26	10	0	16	26	7	1	18	26
	%		61,5	0	38,5	100	38,5	0	61,5	100	26,9	3,8	69,2	100
Total	n		117	4	60	181	92	1	88	181	59	7	115	181
	%		64,6	2,2	33,1	100	50,8	0,6	48,6	100	32,6	3,9	63,5	100

Tabela 9 - Coeficiente de Variabilidade Percentual estratificado por faixas etárias no GC

CVP do PSA*	Faixas Etárias														
	<50			51-60			61-70			>70			Total		
	M	DP	Md	M	DP	Md	M	DP	Md	M	DP	Md	M	DP	Md
1-2	14,6	12,4	14,1	25,1	28,3	16,0	31,2	39,3	14,0	25,6	31,9	14,8	26,3	32,3	14,8
1-3	15,7	12,0	13,8	22,3	26,3	13,1	34,0	36,1	19,7	31,3	33,9	18,0	27,1	30,8	16,6
2-3	15,4	13,5	12,5	17,1	21,0	11,5	18,3	22,0	14,0	23,7	31,2	14,5	18,3	22,4	12,6
1-2-3	17,7	10,9	14,0	26,2	28,5	17,8	36,5	41,7	18,7	32,5	36,4	17,7	29,9	34,1	17,7

*CVP do PSA= CVP entre as medidas de PSA; M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana.

Adicionalmente a esta análise empregou-se um teste de tendência linear, utilizando "Analysis of Variance" (ANOVA), com o objetivo de avaliar se a variação apresentada pelo CVP estaria relacionada com a idade. Foi encontrada significância estatística ($p < 0,05$) entre as aferições de PSA1 a PSA3 e as faixas etárias,

indicando que existe sim um aumento do CVP conforme o aumento da idade.

5.5.3 Estratificação por diferença no TOQUE RETAL

Obteve-se neste item um dos resultados de mais baixo poder estatístico de todo o estudo, em virtude da exígua amostragem desta variável no que tange ao resultado considerado como positivo (toque retal suspeito de malignidade). Também não se conseguiu resgatar esta informação da totalidade dos pacientes, uma vez que havia alguns registros incompletos. Entretanto, pode-se perceber que os resultados, mesmo assim, demonstram coerência com aqueles apresentados na avaliação geral da variação do PSA no Grupo Cinética: alto percentual de redução espontânea do PSA e um percentual menor de elevação do mesmo (nos intervalos PSA1-PSA2 e PSA1-PSA3). Já no intervalo entre PSA2-PSA3 ocorre praticamente uma inversão da cinética inicial.

Tabela 10 - Comportamento do PSA (variação) estratificado pelo Toque Retal no GC

Toque Retal	Faixa	n / %	Variação PSA1 - PSA2				Variação PSA1 - PSA3				Variação PSA2 - PSA3			
			1 > 2	1 = 2	1 < 2	Total	1 > 3	1 = 3	1 < 3	Total	2 > 3	2 = 3	2 < 3	Total
			(+)	n	14	1	4	19	12	0	7	19	5	0
	%	73,7	5,3	21,1	100	63,2	0,0	36,8	100	26,3	0,0	73,7	100	
(-)	n	100	3	56	159	78	1	80	159	53	7	99	159	
	%	62,9	1,9	35,2	100	49,1	0,6	50,3	100	33,3	4,4	62,3	100	
Total	n	114	4	60	178	90	1	87	178	58	7	113	178	
	%	64,0	2,2	33,7	100	50,6	0,6	48,9	100	32,6	3,9	63,5	100	

(+) = sugestivo de malignidade; (-) = não sugestivo de malignidade.

Acreditou-se que os valores elevados encontrados na avaliação das medidas de tendência central do CVP deste quesito fossem frutos da baixa amostragem desta variável. Todavia, considerou-se de bom alvitre que fossem demonstrados estes resultados conforme apresentação da Tabela 11.

Tabela 11 - CVP estratificado pelo Toque Retal no GC

CVP do PSA*	Toque Retal									Paramétrico**	Ñ Paramétrico***
	(+)			(-)			Total Testes				
	Md	DP	Mdna	Md	DP	Mdna	Md	DP	Mdna		
1-2	49,0	53,1	21,8	23,8	28,1	14,6	26,3	32,3	14,9	0,056	0,147
1-3	52,8	47,8	26,0	24,2	27,0	16,5	27,1	30,8	16,7	0,019	0,013
2-3	35,2	43,1	17,0	16,5	17,9	12,2	18,3	22,5	12,9	0,076	0,067
1-2-3	59,1	56,7	28,1	26,6	29,1	17,6	30,0	34,2	17,7	0,024	0,012

*CVP do PSA= CVP entre as medidas de PSA; M=Média; DP=Desvio Padrão; Md=Mediana.

** Teste " t " de Student *** Teste " U " de Mann-Whitney

Ainda assim, nota-se uma maior variabilidade no subgrupo com TR positivo em todos os intervalos, sendo significativo somente nos intervalos de PSA1-PSA3 e PSA1-2-3.

5.5.4 Estratificação por FAIXA de PSA

Procurou-se demonstrar com esta apresentação qual o comportamento cinético do PSA quando considerado dentro de determinados limites comumente utilizados na prática clínica (Tabela 12). Estes mesmos limites servem de base para toda uma

análise referente às variabilidades encontradas para cada faixa conforme a Tabela apresentada a seguir (Tabela 13).

Tabela 12 - Comportamento do PSA (variação) estratificado por faixas de PSA no GC

Faixa de PSA	Faixa	n / %	Variação PSA1 – PSA2				Variação PSA1 - PSA3				Variação PSA2 - PSA3				
			1 > 2	1 = 2	1 < 2	Total	1 > 3	1 = 3	1 < 3	Total	2 > 3	2 = 3	2 < 3	Total	
				n	%										
≤2,5	n		79	4	44	127	64	1	62	127	46	7	94	147	
	%		62,2	3,1	34,6	100	50,4	0,8	48,8	100	31,3	4,8	63,9	100	
2,6-4	n		21	0	7	28	14	0	14	28	6	0	13	19	
	%		75	0	25	100	50	0	50	100	31,6	0	68,4	100	
4,1-10	n		10	0	8	18	7	0	11	18	6	0	8	14	
	%		55,6	0	44,4	100	38,9	0	61,1	100	42,9	0	57,1	100	
>10	n		7	0	1	8	7	0	1	8	1	0	0	1	
	%		87,5	0	12,5	100	87,5	0	12,5	100	100	0	0	100	
Total	n		117	4	60	181	92	1	88	181	59	7	115	181	
	%		64,6	2,2	33,1	100	50,8	0,6	48,6	100	32,6	3,9	63,5	100	

Tabela 13 - Coeficiente de Variabilidade Percentual estratificado por faixas de PSA no GC

CVP do PSA*	Faixas de PSA														
	≤ 2,5			2,6-4,0			4,1-10			>10,0			Total		
	Md	DP	Mdna	Md	DP	Mdna	Md	DP	Mdna	Md	DP	Mdna	Md	DP	Mdna
1-2	19,2	19,9	14,1	27,0	29,8	13,5	44,7	52,0	18,0	94,6	50,4	113,6	26,3	32,3	14,8
1-3	19,3	19,7	14,2	35,4	31,3	20,7	40,8	43,0	20,5	90,9	51,0	112,6	27,1	30,8	16,6
2-3	17,4	22,6	12,2	24,5	21,9	18,5	19,8	22,4	9,6	7,6	N/A	7,6	18,3	22,4	12,8
1-2-3	21,6	19,8	16,5	34,3	28,1	19,0	47,2	53,9	21,8	107,5	62,3	132,7	29,9	34,1	17,7

*CVP do PSA= CVP entre as medidas de PSA; Md=Média; DP=Desvio Padrão; Mdna=Mediana; N/A= dado não disponível.

Esta próxima apresentação demonstra o resultado onde se pode observar claramente o quanto a variabilidade do PSA se acentua à medida que ocorrem níveis progressivamente mais altos deste marcador tumoral (Tabela 13). As medianas dos CVPs evidenciam que a variabilidade do PSA na faixa de PSA de alto risco é quase oito vezes maior que aquela apresentada pelo nível mais "seguro" de PSA (menor ou igual a 2,5ng/ml).

5.6 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO OBSERVAÇÃO

Num primeiro momento, buscou-se avaliar as medidas de tendência central deste grupo (Tabela 14), onde foram observadas média e mediana de idade elevada. Já na análise comparativa do percentual de variação com o coeficiente de variabilidade percentual encontrou-se que a média do primeiro praticamente se equivale à mediana do segundo. As diferenças observadas entre seus valores médios talvez possam se dever às peculiaridades de cada uma das diferentes fórmulas empregadas.

Também se procurou demonstrar os parâmetros de variabilidade do PSA neste grupo observação já em uma apresentação distribuída pelos achados da biópsia, uma vez que a associação destes parâmetros com o resultado do desfecho anatomopatológico poderia revelar algumas das diferenças já observadas entre suas médias (Tabela 15). Neste sentido, as diferenças absolutas verificadas nas médias tanto do PV quanto do CVP entre os dois subgrupos (CaP *versus* benigno) foram mais aparentes do que verdadeiras, já que não foi demonstrada qualquer diferença estatisticamente significativa por quaisquer dos testes empregados.

Tabela 14 - Medidas de tendência central e dispersão de valores de idade, PSA, Percentuais de Variação (PV) e Coeficientes de Variabilidade Percentual (CVP) no GO.

	Idade*	PSA1**	PSA2**	PV***	CVP***
Média	68,7	11,2	6,1	14,7	34,0
Mediana	69,8	6,2	5,3	10,2	14,8
Desvio Padrão	8,2	14,7	4,0	45,7	38,4
Mínimo	48,3	2,1	1,2	- 105,2	1,0
Máximo	87,5	79,1	22,5	98,4	136
Percentil 25	62,3	4,5	3,7	-9,0	7,3
Percentil 75	73,3	11,2	7,3	47,5	48,7

* Idade em anos ** PSA em ng/ml ***PV e CVP em %

Tabela 15 - Associação entre os parâmetros de variabilidade e os resultados das biópsias no GO

		Câncer	Benigno	Total
n (%)		10 (25,6%)	29 (74,4%)	39 (100%)
Percentual de	Média *	31,9	8,8	14,7
Variação do PSA**	Desvio Padrão *	41,7	46,2	45,7
Coeficiente de	Média *	41,6	31,5	34,0
Variabilidade	Desvio Padrão *	52,9	32,8	38,4
Percentual***				

* em valores percentuais

** p = 0,172 e p = 0,120 respectivamente pelos Testes "t" de Student e "U" de Mann-Whitney

*** p = 0,481 e p = 0,837 respectivamente pelos Testes "t" de Student e "U" de Mann-Whitney

5.7 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO INTERVENÇÃO

Novamente, para fins de comparação, esta análise apresenta inicialmente as medidas de tendência central da idade, valores de PSA, percentuais de variação e

coeficientes de variabilidade percentuais (Tabela 16). As médias de PSA foram previamente analisadas, em uma avaliação preliminar da casuística inicial deste grupo (Anexo F), e apresentaram uma diferença estatisticamente significativa ainda que dentro de uma variabilidade cujos parâmetros oscilaram em média entre 8,9% e 18,9% (PV e CVP, respectivamente).

Tabela 16 - Medidas de tendência central e dispersão das variáveis idade, PSA, Percentuais de Variação (PV) e Coeficientes de Variabilidade Percentual (CVP) no GI.

	Idade*	PSA1**	PSA2**	PV***	CVP***
Média	66,8	7,96	7,27	8,97	18,9
Mediana	67,5	6,91	6,06	11,8	13,9
Desvio Padrão	7,9	3,84	4,56	28,4	20,0
Mínimo	48	4,06	0,83	-48,9	00,0
Maximo	84	20,1	25,6	80,36	95,0
Percentil 25	61	4,8	4,7	-8,31	6
Percentil 75	73	9,7	8,7	25,2	23

* Idade em anos ** PSA em ng/ml ***PV e CVP em %

Optou-se também pela demonstração dos parâmetros de variabilidade do PSA já em uma apresentação distribuída pelos achados da biópsia, uma vez que este resultado sugeriu uma maior média do percentual de variação do PSA em pacientes com histologia benigna. Todavia, quando observadas as médias dos CVPs em ambos os desfechos não se encontra sustentação para aquela primeira impressão. Esta associação entre estes parâmetros e o desfecho anatomopatológico é apresentada na Tabela 17.

Tabela 17 - Associação entre os parâmetros de variabilidade e os resultados das biópsias no GI

		Câncer	Benigno	Total
n (%)		14 (21,1%)	52 (78,8%)	66 (100%)
Percentual de	Média *	2,8	10,6	8,97
Varição do PSA	Desvio Padrão *	31,6	27,6	28,4
Coeficiente de	Média *	19,9	18,7	18,9
Variabilidade	Desvio Padrão *	16,7	20,9	20,0
Percentual				

* em valores percentuais

5.8 MEDIDAS DE DESEMPENHO DO TESTE DE OBSERVAÇÃO

Apesar da pequena amostra neste grupo, realizaram-se algumas avaliações das possíveis tendências, considerando a hipótese de utilização da redução do PSA como parâmetro de teste na associação com o resultado da biópsia (Tabela 18). O objetivo desta análise foi evidenciar qual o desempenho estatístico demonstrado quando se utiliza a não redução do PSA como preditora de CaP ou, de outra forma, a redução do PSA como preditora de doença benigna. Isto, entretanto, sempre levando em conta o intervalo de tempo e considerando, inicialmente, uma possibilidade de doença benigna. Não foram utilizadas análises intervalares (intervalos de variações: 20%, 30%, etc.) em razão das limitações do tamanho amostral.

Tabela 18 – Medidas de desempenho da "redução do PSA" como teste e tendo a "biópsia" como desfecho no GO

		Anatomopatológico (biópsia)		Total
		Câncer	Benigno	
PSA	NÃO REDUZIU	7 (25,9%)	20 (74,1%)	27 (69,2%)
	REDUZIU	3 (25,0%)	9 (75,0%)	12 (30,8%)

Sensibilidade= 70% ; Especificidade= 31% ; Val. Pred. Positivo= 25,9% ; Val. Pred. Negativo= 75% ; Acurácia= 41,02 %

5.9 MEDIDAS DE DESEMPENHO DO TESTE DE INTERVENÇÃO

Na análise do comportamento cinético do PSA no Grupo Intervenção pode-se perceber que a redução dos valores elevados situou-se entre 20 e 30% dependendo da faixa de PSA. Esta avaliação inicial possibilitou a extração de diversas medidas de desempenho quando considerada a hipótese de redução do PSA como um teste diagnóstico (Tabela 19), além de revelar claramente a associação cinética do PSA com o desfecho anatomopatológico neste grupo.

Por fim, utilizaram-se modelos de simulações estatísticas no GI com objetivo de avaliar as medidas de desempenho da redução do PSA como teste diagnóstico da probabilidade de CaP para fins de indicação ou não de biópsias prostáticas, considerando percentuais de redução de 20%, 30% e redução abaixo da "grey zone". Esta última, entre aqueles 52 pacientes do GI, cujas dosagens iniciais de PSA estavam na faixa de 4,0 a 10,0 ng/ml (Tabela 20).

Tabela 19 - Medidas de desempenho da "redução do PSA" como teste e tendo a "biópsia" como desfecho no GI

		Anatomopatológico (biópsia)		Total
		Câncer	Benigno	66 (100%)
PSA	NÃO REDUZIU	10 (19,6%)	41 (80,4%)	51 (77,3%)
	REDUZIU	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15 (22,7%)

Sensibilidade= 71,4% ; Especificidade= 21,2% ; Val. Pred. Positivo= 19,6%; Val. Pred. Negativo= 73,3% ; Acurácia= 31,8%

Tabela 20 - Medidas de desempenho do teste considerando reduções de 20%, 30% e abaixo de 4,0 ng/ml ("under grey zone").

		AP (casos com redução >20%)			AP (casos com redução >30%)			AP (casos com redução <4 ng/ml)		
		Câncer	Benigno	Total	Câncer	Benigno	Total	Câncer	Benigno	Total
PSA	NÃO REDUZIU	11 (22,9%)	37 (77,1%)	48 (72,7%)	12 (21%)	45 (79%)	57 (86,4%)	8 (19%)	34 (81%)	42 (80,8%)
	REDUZIU	3 (16,6%)	15 (83,4%)	18 (27,3%)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (13,6%)	2 (20%)	8 (80%)	10 (19,2%)
Sensibil./ Especific.		78,6% / 28,8%			85,7% / 13,5%			80% / 19%		
VPP / VPN		22,9% / 83,3%			21,1% / 77,8%			19% / 80%		
Acurácia		39,3%			28,7%			30,8%		

VPP= Valor Preditivo Positivo; VPN= Valor Preditivo Negativo.

Resolveu-se somar a estas análises relacionadas à variabilidade do PSA uma avaliação específica de suas medidas de desempenho como teste diagnóstico. Neste sentido, foi obtida uma curva ROC específica para cada parâmetro de variabilidade: Percentual de Variação (PV) e Coeficiente de Variabilidade Percentual (CVP). Apesar da área sob a curva do CVP ter sido ligeiramente superior àquela do PV (58,1 versus 55,9%), ambas foram inferiores ao mínimo esperado para um desempenho razoável.

6 DISCUSSÃO

Um PSA elevado acima de 4,0 ng/ml é, normalmente, uma indicação para que se prossiga uma avaliação diagnóstica adicional, inclusive com biópsias prostáticas sistemáticas guiadas por ultra-som transretal, com vistas a descartar a presença de doença maligna. A despeito da sua reconhecida utilidade clínica, o PSA não é um marcador tumoral ideal e muitos esforços têm sido implementados com o objetivo de melhorar sua performance como uma das principais ferramentas de diagnóstico precoce de CaP.

Enquanto a aplicação do teste de PSA tem resultado em um aumento na detecção de CaP, seu uso de rotina como uma ferramenta de rastreamento tem sido questionado em razão da falta de especificidade quando os níveis séricos são moderadamente elevados (4-10ng/ml). Vinte e cinco por cento dos homens com dosagens de PSA nesta faixa têm CaP comprovado por biópsia, mas 75% têm resultados negativos (1). Assim, uma variedade de métodos tem sido sugerida com vistas ao aumento da especificidade do teste de PSA (57-64). Entretanto, a despeito de qual seja o método utilizado, as variações naturais dos níveis séricos de PSA podem confundir a habilidade em utilizar o teste de PSA como uma boa ferramenta de rastreamento.

Vários estudos nos últimos 10 anos têm sido focados na busca pelo aumento da especificidade e do valor preditivo positivo do teste de PSA como forma de reduzir a indicação das biópsias prostáticas e, conseqüentemente, o número de biópsias negativas. Dentro deste foco, a utilização da observação ao longo de determinado período de tempo, com ou sem algum tipo de intervenção terapêutica e com novas dosagens seriadas, tem se tornado uma opção viável como forma de retardar maiores investigações. No entanto, a literatura não nos supre com todos os dados possíveis para que estas hipóteses possam ser consideradas adequadamente. Em certos estudos, são fornecidas avaliações referentes às variações analíticas ou biológicas, considerando variações percentuais simples e/ou coeficientes de variação percentual somente (71-77). Outros centram suas análises em comparações estatísticas diretas das medidas de tendência central, como a média e a mediana destas variações, sem considerar as peculiaridades da variabilidade do PSA, como aquelas observadas na sua distribuição por faixas etárias ou por faixas de PSA (1, 7, 8, 32). Assim, a consideração da redução do PSA como um teste diagnóstico, levando em conta sua variabilidade biológica e aplicando uma avaliação apropriada de suas medidas de desempenho como teste, é uma ocorrência pouco descrita.

Assim sendo, de nada adianta que se demonstre uma redução significativa do PSA a partir de uma determinada intervenção terapêutica, se esta pode estar dentro do percentual de variabilidade esperado para aquela faixa de PSA ou para determinada faixa de idade. Além disso, não se deve utilizar esta redução significativa como critério de decisão propedêutica sem que se avalie seu desempenho estatístico como método diagnóstico, ou seja, determinar sua sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, além da acurácia.

A par destas considerações, salientamos que muitos dos estudos citados nesta discussão, senão a maioria, não apresentaram exatamente a mesma sistemática de nosso estudo, mas se referem, em parte, a alguma das etapas aqui aplicadas, servindo, portanto, para comparações particularizadas.

6.1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES

As médias etárias e os achados de TR suspeito nos grupos avaliados foram similares aos observados em outros estudos como, por exemplo, o de Punglia e cols. (78) que acompanhou 6.691 pacientes submetidos a rastreamento de CaP entre 1995 e 2001. Nesta grande série, a média de idade também foi de 61 anos com praticamente o mesmo desvio padrão, 8,7 anos. O toque retal suspeito foi observado em 10,2% daqueles que não se submeteram à biópsia prostática, um resultado próximo do obtido pela nossa casuística, 9,8%. Já no percentual de pacientes submetidos à biópsia prostática, nossos estudos diferem de forma importante, pois enquanto eles tiveram 11% dos pacientes biopsiados, nós levamos 21,5% dos nossos 181 pacientes à biópsia transretal. A razão para esta diferença não pareceu ser tão clara. Apesar disto, o índice de detecção de CaP foi muito parecido nas duas casuísticas, 25,8% no estudo deles e 25,6% neste trabalho. Por fim, o percentual de pacientes com PSA abaixo de 2,5ng/ml atingiu até 91% da série de Punglia e cols. (78), enquanto que neste estudo não ultrapassou 72%. Uma possível explicação para isto é que os pacientes deste estudo atenderam não só a um convite de adesão voluntária (rastreamento passivo) como também foram encaminhados à consulta por unidade de referência. Tal situação poderia configurar até mesmo um pequeno efeito destes prováveis vícios de seleção amostral e, assim,

aumentar o nosso percentual de pacientes com PSA mais elevado.

Outro achado relevante no grande grupo original de 1.305 pacientes é o fato dos CVPs, obtidos no intervalo de tempo PSA1-PSA2, apresentarem medianas muito próximas nas três faixas até 10,0ng/ml. No entanto, foram nitidamente maiores na faixa de PSA acima de 10,0ng/ml. Contudo, o estudo de Komatsu e cols. (79), com 814 pacientes, mostrou resultados opostos aos nossos quando declarou que as variações do PSA, medidas pelo PV intra-ensaio e intra-individual, seriam maiores para valores de PSA inicial abaixo de 4,0ng/ml e menores para valores de PSA acima de 10,0ng/ml. Neste mesmo estudo, também demonstraram claramente o conhecido achado de que a variação intra-individual é maior que a variação intra-ensaio. Já do ponto de vista da variabilidade ao longo do dia, em um estudo de Tekin e cols. (80), com 44 pacientes acima de 50 anos, com 3 dosagens diárias antes e após a hospitalização, foram encontrados valores de PSA limítrofes em 15% dos pacientes.

6.2 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO CINÉTICA (181 PACIENTES)

A avaliação do comportamento do PSA neste grupo revela que o mesmo seguiu praticamente as mesmas tendências observadas na grande série original de 1.305 pacientes da qual se originou. Riehmann e cols. (81) perceberam, em um estudo de 55 pacientes com duas aferições de PSA, que 62% deles apresentaram redução, enquanto 34% evoluíram para elevação. Neste aspecto, os nossos resultados foram similares aos deles, pois em nossa série a variação (redução ou elevação) atingiu percentuais de 64,6% e 33,1% dos pacientes, respectivamente. Entretanto, quando considerados os 39 pacientes que chegaram a ter 3 ou mais

medidas, a redução foi identificada em 49% e a elevação em 51%. Novamente, em nossa casuística, encontramos resultados similares, com redução de valores entre PSA1-PSA3 em 50,8% dos pacientes e elevação em outros 48,6%. Naquele trabalho, os autores consideraram significantes aquelas alterações que excediam dois desvios-padrão o que, pelos seus cálculos, seria equivalente a 31,5% de redução ou 46,0% de elevação do PSA. Eles também estabelecem que a variação da concentração sérica do PSA seria a soma das variações biológicas e analíticas. Outro aspecto importante é o fato de que quando observamos as variações "ponto a ponto" dos valores de PSA, estas deporiam contra a prática de selecionar certos pacientes com elevações do mesmo para biópsia, uma vez que as reduções ao longo do tempo são, em certos casos, muito mais freqüentes.

Um outro estudo com uma casuística maior, apresentado por Paez e cols. (82), incluiu 21.169 pacientes submetidos a 45.433 testes de PSA. Todos eles possuíam PSA <4,0ng/ml. Destes, 4,5% tiveram elevação para valores acima de 4,0ng/ml em 18 meses de observação. Na nossa amostra do GC, este índice de conversão foi de 6,7% para valores acima de 4,0ng/ml no PSA2 para aqueles que estavam com PSA1 na faixa de 2,6-4,0ng/ml. Já para os pacientes com PSA1 <2,5ng/ml, a taxa de conversão para valores acima de 4,0ng/ml foi de apenas 0,9%. A partir de análises como estas os autores concluíram que o risco de conversão para um PSA acima de 4,0ng/ml poderia ser antecipado pela idade do paciente e pelo nível inicial de PSA. Dessa forma, um novo rastreamento antes de quatro anos após um primeiro PSA muito baixo poderia ser inútil para homens com um PSA inicial de menos de 1,0ng/ml.

6.3 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO OBSERVAÇÃO (39 PACIENTES)

Provavelmente este item apresente um dos resultados mais interessantes deste trabalho, uma vez que a aplicabilidade prática desta análise foi a demonstração de que não adianta esperar, em termos de programas de rastreamento, por uma redução de PSA em determinado espaço de tempo, pois, mesmo que esta ocorra, não haverá interferência nos resultados finais de detecção de CaP. Ainda que este não fosse o desenho metodológico ideal para esta avaliação, estes foram os dados obtidos dentro da realidade de programas de rastreamento seqüenciais realizados ao longo de quase uma década. É provável que a nova investigação em curso, a partir do último programa realizado, possa fornecer dados mais apropriados para aquele tipo de análise. Neste novo desenho não haverá exclusão prévia de pacientes com CaP detectado após o PSA1 alterado, já que a primeira biópsia será realizada somente após duas aferições com intervalo de tempo superior a 4 semanas. Dispostos, então, de uma amostra possivelmente livre dos vícios de seleção, mas não dos vícios de verificação.

Voltando aos resultados deste item, realizamos a comparação com alguns dos resultados do trabalho de Punglia e cols. (78) e verificamos que eles encontraram o percentual de 25,8% de detecção de CaP nos 705 pacientes submetidos à biópsia por PSA elevado dentro do período de 6 anos de acompanhamento. Um achado muito semelhante ao de nossa série. Já no trabalho de Eastham e cols. (1), com 358 pacientes e diversos critérios de indicação de biópsia prostática, houve redução de PSA, num intervalo de até quatro anos, em aproximadamente 44% daqueles pacientes com valores $>4,0\text{ng/ml}$. No grupo com PSA $> 2,5\text{ng/ml}$ e naqueles com PSA entre 4,0 e $10,0\text{ng/ml}$, eles observaram redução de 40% no primeiro grupo e

53% no segundo grupo de pacientes, enquanto nós a obtivemos, respectivamente, em 46,7% e 46,8% dos indivíduos do GC. Outro estudo interessante foi o de Singh e cols. (12) que, numa série de 101 pacientes com PSA elevado, encontrou redução para níveis normais em 34,6%. E, em 82% de 28 dos pacientes cujo PSA reduzira, os valores permaneceram dentro da normalidade em avaliações subseqüentes. No Grupo Observação de nossa casuística, encontramos 30,8% dos pacientes com redução do PSA. Não tivemos condições de acompanhar este grupo por período mais prolongado com vistas a identificar quantos permaneceriam com PSA reduzido. O Grupo Cinética, entretanto, nos fornece algumas informações mais detalhadas a este respeito.

6.4 VARIAÇÃO DO PSA NO GRUPO INTERVENÇÃO (66 PACIENTES)

Aqui, mais uma vez, encontramos um dos principais resultados, com o esclarecimento de algumas questões referentes ao tratamento indiscriminado de pacientes com PSA elevado, de forma a tentar obter algum tipo de normalização do PSA após o uso de antibioticoterapia empírica. Uma primeira análise revelou que houve uma redução significativa dos níveis de PSA pós-tratamento. Todavia, esta redução média não atingiu valores inferiores aos níveis de corte normalmente aceitos, caracterizando-a como inútil do ponto de vista prático, principalmente quando se esperava que pudesse ocorrer uma importante redução dos níveis de PSA para valores inferiores a 4,0 ou até, abaixo de 2,5 ng/ml. Além disso, a redução para valores abaixo de 4,0 ng/ml observada em quase 20% dos nossos pacientes foi praticamente a metade daquela observada (42% dos pacientes) por Schaeffer e cols. (13) em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego

com 377 pacientes, dos quais 72 com PSA > 4,0ng/ml. Eles ainda registraram o uso de antiinflamatórios em aproximadamente 29% daqueles pacientes, enquanto nós não tivemos menção de uso deste tipo de fármaco pelos nossos pacientes. Se este pode ter sido um dos fatores contribuintes para uma maior redução do PSA, esta é uma questão ainda a ser respondida. Dentro dos resultados daquele estudo, ainda que a redução média do PSA tenha alcançado um índice de 35,7%, a média dos valores de PSA na segunda aferição (pós-tratamento) persistiu em níveis de risco: 5,36 ng/ml (acima de 4,0 ng/ml). Não podemos esquecer, porém, que indo além de nossa proposta, um pequeno percentual (13,7%) do grupo estudado por aqueles pesquisadores foi submetido também à avaliação microbiológica. Neste subgrupo eles verificaram que ocorrera erradicação microbiana em 92,3% daqueles que apresentaram um PSA igual ou menor a 4,0ng/ml na segunda aferição, comparado com apenas 65,4% daqueles cujo PSA persistira continuamente elevado. Assim, o possível papel da antibioticoterapia, somada ou não à terapêutica antiinflamatória na pretendida erradicação microbiana, deve ainda ter o seu potencial melhor avaliado quanto à redução do PSA para além dos valores "significativos" e, quiçá, mais do que em direção a níveis séricos "seguros" (abaixo dos limites estipulados). O que se depreende deste nosso estudo é que devemos, inclusive, avaliar se as desejadas reduções de PSA terão, de fato, medidas de desempenho relevantes quando consideradas como um "teste diagnóstico" dentro de uma análise de dados dicotômicos. E isto nos parece essencial, pelo que nos sugerem os dados obtidos, quando pretendemos utilizar a tão festejada redução do PSA como critério de não indicação de uma, talvez tão necessária, biópsia prostática.

6.5 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO CINÉTICA

Neste item procuramos estabelecer uma análise mais criteriosa de algumas das possíveis implicações da variabilidade do PSA em diversos parâmetros. Entre estes, despertou-nos especial atenção à identificação das variabilidades (CVPs) do PSA estratificadas por intervalo de tempo entre as aferições por faixa etária, por aspecto ao toque retal e por faixa de PSA. Do ponto de vista global, uma visão prática foi apresentada por uma meta-análise baseada em variância, realizada por Yan (7), a qual encontrou uma média de variação intra-individual de PSA de 13,1% (CVP) considerando os estudos prévios mais relevantes. Pelos cálculos do autor, um indivíduo com PSA de 3,9 ng/ml numa primeira aferição teria um risco de erro de classificação para um valor acima de 4,0 ng/ml, numa segunda dosagem, de aproximadamente 42%. Se o primeiro valor fosse 3,0 ng/ml, o risco seria menor que 1%.

No estudo de Lujan e cols. (83), com 943 pacientes rastreados, com 2 aferições de PSA em dois anos e 571 destes com uma 3ª dosagem 2,5 anos após, eles buscaram avaliar a variação intra-individual do PSA a longo prazo. Obtiveram, então, como média do CVP entre PSA1-PSA2, o valor de 18%. Este valor foi muito semelhante àquele de nossa casuística verificado no intervalo PSA2-PSA3, porém superior às medianas de todos os intervalos que analisamos. Já no intervalo PSA2-PSA3 deles, o valor médio do CVP (15,7%) foi inferior ao nosso. Apesar das conclusões destes autores não refletirem toda amplitude de seus achados, eles foram categóricos em afirmar que não haviam encontrado clara relação entre a variabilidade individual do PSA e o intervalo entre as dosagens. A utilização do método de análise de variância (ANOVA) em nossa amostra revelou o contrário: o

coeficiente de variabilidade é dependente do tempo entre as aferições, ou seja, quanto maior o intervalo de tempo tanto maior será o CVP. Outra conclusão importante do estudo deles foi a observação de que mais de 95% dos pacientes apresentavam a velocidade do PSA (VPSA) dentro de limites normais. Realizamos uma análise similar no GC, pela fórmula original de Carter e cols. (84), e identificamos um índice de apenas 5% dos nossos pacientes apresentando VPSA acima de 0,75 ng/ml/ano. Apesar disso, não podemos esquecer os resultados de Kadmon e cols. (85) que, na análise de 265 pacientes, com 3 aferições em 2 anos, identificaram 12,5% dos pacientes com ao menos uma elevação de PSA excedendo 0,75ng/ml/ano.

6.5.1 Estratificação por diferença de TEMPO entre as medidas

Nossos achados identificaram uma menor variabilidade entre a segunda e a terceira aferições. Isto poderia ser devido, em parte, ao conhecido efeito estatístico da tendência de regressão à média. Apesar disso, nos três intervalos de tempo nós podemos perceber que, embora as médias fossem altas (de 18 a 27%), as medianas dos CVPs se situaram numa faixa entre 13-16%, estando, assim, próximas dos 15% normalmente observados em boa parte dos estudos revisados. Não dispomos, no entanto, de análise similar na literatura com respeito à estratificação do coeficiente de variabilidade em relação ao tempo de 1 ano entre as medidas de PSA. Todavia, o estudo de Nixon e cols. (71), com 24 pacientes avaliados para detecção das flutuações fisiológicas dia-a-dia, em 10 dias consecutivos, encontrou uma média de coeficiente de variação biológica de 7,3% e o CVP biológico no percentil 95 chegou próximo de 19%. Quando consideraram, além da variabilidade biológica, a variação

analítica de 5% (variabilidade intermétodos, entre os "kits" de análise), puderam observar que a diferença mediana de CVP entre dois tempos de coleta foi de 20,5% e no percentil 95 atingiu 45,8%. No estudo de Prestigiacomo e Stamey (86) o valor encontrado para o CVP entre duas aferições foi de até 23,5% (com uma média de 9,5%) considerando a variação intra-individual. Na variação interensaio o CVP atingiu até 10,5% com média de 4,1%. Kadmon e cols. (85) obtiveram o valor médio do CVP interensaio de 7,5%, mas consideraram significativas somente as variações acima de 15%, ainda que flutuações do PSA sérico tenham ocorrido em até 78% dos pacientes, enquanto para Lujan e cols. (83), como referido anteriormente, o valor médio do CVP ficou em 15,7%. Roehrborn e cols. (87), por outro lado, utilizaram o conceito de Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) para explicar se as variações entre as medidas de PSA observadas em três tempos diversos, com intervalo de 30 dias, seriam devidas mais à variabilidade entre pacientes ou à variabilidade intrapacientes. Neste sentido, sabe-se que quanto maior o ICC mais as variações são explicadas pela variabilidade entre pacientes. Assim, após análise utilizando três métodos (*Wilcoxon*, *Mann-Whitney* e *Kruskal-Wallis*), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na comparação entre as médias das faixas de tempo, assim como entre as médias dentro das próprias faixas.

6.5.2 Estratificação por FAIXA ETÁRIA

Nesta análise observamos que o PSA segue, de fato, uma tendência geral de redução em torno de 60% dos pacientes entre a 1ª e a 2ª aferições de um programa de rastreamento de CaP com intervalo de 1 ano. Porém, a mesma tendência é exatamente em sentido contrário, de aumento, quando consideramos o que é

observado entre a 2ª e a 3ª aferições. Respeitadas as tendências, vemos que o percentual de pacientes varia de acordo com a faixa etária. Assim, a faixa com maior nº. de representantes (70,3%) com redução de PSA entre PSA1-PSA2 (61-70 anos) é mais idosa que aquela na qual identificamos o maior nº. de indivíduos (72,2%) com elevação entre PSA2-PSA3 (<50 anos). Da mesma forma, quando analisamos a distribuição da variabilidade por faixas etárias, identificamos médias de CVPs entre as aferições que se elevam com o aumento da idade. Esta situação é bem demonstrada quando percebemos que no intervalo de PSA1-PSA3 a média de CVP em pacientes com <50 anos (15,7%) é praticamente a metade daquela vista em pacientes com >70 anos (31,3%). Não dispomos de dados da literatura com os quais possamos comparar estes resultados. Contudo, o estudo de Roehrborn e cols. (87) com 295 pacientes cujos PSAs foram coletados com intervalo de até 90 dias, foi pródigo não somente em analisar as diferenças entre as médias de PSA por faixa etária em dois momentos (não significativas), mas também pela análise das diferentes médias de PSA entre as faixas etárias (significativas), confirmando a já conhecida correlação entre idade e PSA, conforme fora demonstrado por Oesterling e cols. (64) três anos antes. Ainda que eles não tivessem estudado os coeficientes de variabilidade naquelas estratificações, seus achados indicaram que havia uma diferença estatística entre os PSAs de cada faixa etária (pelo teste U de Mann-Whitney), mas não entre as medidas de PSA de cada indivíduo, ou seja, estas supostamente estariam dentro da variação intra-individual esperada (pelo qui-quadrado de Kruskal-Wallis). Na mesma época, Kadmon e cols. (85) publicaram um estudo onde demonstraram, por análise de regressão logística, que idade do paciente e prostatite estavam associadas com níveis médios elevados de PSA sérico, mas não contribuíam independentemente para um aumento na variabilidade dos valores de PSA.

6.5.3 Estratificação por diferença no TOQUE RETAL

Quando analisamos o comportamento do PSA estratificado pelo TR, a impressão que tivemos é que a variação no intervalo PSA1-PSA2 segue a mesma tendência, independente do aspecto ao TR, que o grupo geral de pacientes, ou seja, redução de PSA em mais de 60% dos pacientes. Já no intervalo PSA2-PSA3, o comportamento do PSA indica uma variação com viés de elevação na maioria (60-70%) e redução em apenas 30% dos pacientes, tal qual fora observado previamente nos grupos com PSA acima de 4,0 ng/ml. Mais uma vez, não obtivemos dados na literatura que pudessem ser comparados aos nossos originais. Roehrborn e cols. (87), avaliaram as diferenças de PSA entre duas aferições estratificando-as por três aspectos ao TR: normal, HBP ou suspeito de CaP. Não existiram diferenças significativas intragrupos. No entanto, entre os grupos foi observado que aqueles homens classificados como normais ao TR estavam com uma média de PSA1 significativamente mais baixa do que nos outros dois grupos. Também na questão da estratificação do CVP do PSA pelo aspecto ao TR, encontramos diferenças significativas do CVP do intervalo PSA1-PSA3 entre pacientes com TR (+) e TR (-). Em uma tradução mais adequada, o grupo de pacientes com TR suspeito de malignidade apresentou maior variabilidade do PSA naquele intervalo. Tal dado adiciona mais uma informação à importante suspeita de que pacientes com CaP apresentam uma tendência à maior variabilidade nas suas aferições de PSA.

6.5.4 Estratificação por FAIXA de PSA

Aqui encontramos uma apresentação de tendências cinéticas onde no primeiro

intervalo (PSA1-PSA2) observamos que 60-70% dos pacientes com PSA até 4,0ng/ml desenvolveram uma redução nos níveis séricos de PSA. Logo a seguir, detectamos no segundo intervalo (PSA2-PSA3) que apenas 30% dos pacientes deste mesmo nível de PSA revelaram uma redução sérica. O que chama a atenção é o fato de o comportamento do marcador, naquele primeiro intervalo, seguir uma tendência já observada no Grupo Cinética, cujos pacientes com qualquer valor de PSA evoluíram para redução do PSA em sua maioria. Por outro lado, o pequeno percentual de pacientes com redução do marcador no segundo intervalo é muito semelhante àqueles observados nos Grupos Observação e Intervenção, cujos pacientes apresentavam valores de PSA superiores a 4,0 ng/ml. Nos parece difícil encontrar alguma explicação definitiva para estes intrigantes achados, todavia podemos imaginar que esta menor redução do PSA no segundo intervalo possa, na verdade, ser traduzida como uma manutenção dentro dos níveis já reduzidos de PSA detectados em grande parte dos pacientes na segunda aferição, ou seja, menos espaço para reduzir dentro daquela própria faixa de PSA. Seguindo nesta linha, o estudo de Eastham e cols. (1), com 972 pacientes avaliados com 5 amostras consecutivas de PSA, no período de 4 anos, identificou que 30% dos pacientes com PSA elevado apresentaram uma medida de PSA normal na avaliação subsequente. Em outra análise, o percentual de pacientes permanecendo com níveis normais de PSA em 2 testes consecutivos, realizados após um teste previamente alterado, chegava a 80%. Nosso estudo demonstrou que a variabilidade do PSA, expressa pelas medidas de tendência central do CVP, apresenta importante relação de tendência linear com a faixa de PSA. Assim, constata-se que a variabilidade do PSA aumenta não somente com o avanço da faixa etária, mas, principalmente, com a progressão do PSA em faixas crescentes. Roehrborn e cols. (87) já haviam demonstrado que as variações das médias de PSA entre as duas medidas, com

intervalo inferior a noventa dias, não eram significativas. No entanto, as diferenças entre as variações médias, expressas em percentis, entre as faixas de PSA foram significativas do ponto de vista estatístico. Além disso, havia um aumento progressivo da variação média linearmente com o aumento da faixa de PSA. A maior variação era identificada na faixa de PSA entre 8-10 ng/ml neste estudo. O estudo de Kadmon e cols. (85), realizado no mesmo período, veio corroborar com estes resultados, uma vez que, a despeito das flutuações séricas do PSA observadas em suas diversas leituras, encontrou uma variabilidade crescente com os aumentos médios de PSA.

6.6 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO OBSERVAÇÃO

A despeito da diferença entre os valores da média do CVP e da mediana do PV (34,0% *versus* 10,2%), a forte semelhança entre os valores da média do PV e da mediana do CVP (14,7% *versus* 14,8%) e, em especial, pelo poder estatístico deste último, nos permite a constatação de que o valor de 15% é o que melhor expressa a variabilidade intra-individual do PSA ao longo do período de um ano. Diversos outros estudos já haviam encontrado resultados similares, todavia, em alguns outros, os resultados foram bem distantes deste percentual. Cremos que, nestes últimos, os critérios de avaliação e de seleção amostral, e até mesmo os modelos de análise estatística empregados, possam ter contribuído para obtenção de valores de variabilidade excessivamente altos. Talvez, a questão central relacionada ao achado deste CVP seja o fato dele poder servir como parâmetro de expectativa de variação normal, dentro de um intervalo de base anual, para comparações com as variações encontradas a partir de intervenções futuras ou daquelas já realizadas como visto no

Grupo Intervenção. Teoricamente, a redução do PSA entre as duas medidas (uma pré e outra pós-intervenção) realizadas no GI deveria, para ser verdadeiramente significativa, atingir parâmetros de variação (PV e CVP) superiores àqueles apresentados pelo Grupo Observação. No entanto, como visto em alguns estudos, muitas vezes, as simples comparações entre as médias de PSA pré e pós-intervenção, demonstram redução significativa do PSA e isto é assumido como um resultado justificativo da intervenção. Intervenção esta cujo resultado mal interpretado balizará todo o processo de tomada de decisão e, em certos casos, poderá até mesmo conduzir a uma opção equivocada no que se refere ao retardo injustificado da realização de uma necessária biópsia. Isto ocorre, em boa parte das vezes, sem considerar que a dita "redução", verificada no pós, na verdade ainda demonstra um resultado de risco, pois o valor persiste ainda dentro da chamada "grey zone". Esta situação foi constatada pela nossa própria casuística onde encontramos, numa análise inicial com os primeiros 40 pacientes, uma redução significativa (de 7,73 para 6,61 ng/ml) do PSA após a intervenção antibiótica. A redução apresentada se constituiu, na verdade, em uma variação de 14,5%, a qual, em realidade, é bastante semelhante à média dos parâmetros de variabilidade (PV e CVP) obtidos pela simples observação ao longo do tempo. Por outro lado, a consideração exclusiva destes parâmetros, cuja variabilidade absoluta costuma ser de grande amplitude como, por exemplo, a diferença entre os percentuais de variação dos pacientes com CaP e doença benigna no GO (31,9% *versus* 8,8%, respectivamente), pode também consistir em mais um equívoco. A aplicação dos testes paramétricos e não-paramétricos revelou que não havia quaisquer diferenças estatísticas entre as médias dos parâmetros de variabilidade (PV e CVP) dos dois subgrupos (CaP *versus* benigno).

6.7 VARIABILIDADE DO PSA NO GRUPO INTERVENÇÃO

A análise dos parâmetros de variabilidade do PSA neste grupo pode identificar algumas médias divergentes (a do CVP era mais que o dobro da média do PV), enquanto revelava medianas muito próximas (13,9% *versus* 11,8%, respectivamente). Dessa forma, considerando a melhor representatividade da mediana como medida de tendência central, podemos assumir que o valor de 12,8% (ou seja, o valor da média entre as duas medianas) é o que melhor expressa a variabilidade intra-individual do PSA em decorrência de intervenção antibiótica. Talvez por influência destas últimas, além dos acentuados desvios-padrão, as médias dos valores de PSA, assim como dos parâmetros de variabilidade, acabaram não apresentando diferenças estatisticamente significantes. Também não houve diferenças significativas nas médias dos parâmetros de variabilidade quando da análise de suas associações com os resultados das biópsias, ainda que os resultados absolutos, nas médias do PV dos subgrupos, pudessem sugerir o contrário (variação de 2,8% no CaP *versus* 10,6% no benigno). Cabem aqui as mesmas considerações realizadas no item anterior (variabilidade no GO) no que se refere aos equívocos de interpretação da redução do PSA em situações pós-intervenção.

6.8 MEDIDAS DE DESEMPENHO DO TESTE DE OBSERVAÇÃO

A aplicação da avaliação do risco estimado ("*odds ratio*"), considerando os percentuais de CaP obtidos nos subgrupos com ou sem redução do PSA, identificou um risco relativo de 1,037 (IC:0,32-3,3), o que, traduzido, significa possibilidade igual

de doença nos dois subgrupos. A análise direta dos percentuais de CaP em ambos os subgrupos de evolução do PSA (redução *versus* não-redução) já demonstra claramente, pela escassa diferença, que não se pode confiar na hipotética situação de redução do risco de detecção de CaP naqueles indivíduos em que se observa uma redução dos valores de PSA ao longo do tempo. Quando aprofundamos as avaliações sob o ponto de vista estatístico, especialmente considerando o critério de evolução cinética do PSA como "teste" diagnóstico, e os achados anatomopatológicos como "doença" (dentro do sistema da tabela padrão para análise de dados dicotômicos), encontramos medidas de desempenho que direcionam para a falta de sustentabilidade desta conduta (observação para verificar redução de PSA). Em outros termos, nos conduzem para a negação das hipóteses conceituais deste estudo. A reduzida especificidade, o baixo valor preditivo positivo e a pequena acurácia do método deixam claro que, mesmo que flutuações da dosagem sérica do PSA total em um estudo de rastreamento determinem, na primeira aferição, um índice considerável de valores alterados que não se sustentam em medições seqüenciais, estas não invalidariam a utilização da dosagem isolada como critério de seqüenciamento diagnóstico para determinações mais invasivas. Assim, a utilização de uma segunda aferição em um programa de rastreamento não serve como método para aumento da especificidade do PSA. Apesar da alta sensibilidade e do alto valor preditivo negativo encontrados, isto só significa que quem teve redução nos níveis de PSA (teste negativo) tem mais chance de apresentar doença benigna (doença negativo) à biópsia, porém aquele que não teve redução (teste positivo) não significa que possua maior risco de CaP (doença positivo).

6.9 MEDIDAS DE DESEMPENHO DO TESTE DE INTERVENÇÃO

Provavelmente, neste grupo de análises é que residam alguns dos resultados mais importantes deste trabalho, assim como os dados de mais difícil comparação com a escassa literatura relacionada ao tema. Primeiramente, vemos que a análise das medidas de desempenho da "redução do PSA pós-tratamento" como teste diagnóstico e, portanto, como ferramenta na tentativa de aumento da especificidade do PSA, foi reveladora quanto à inutilidade desta proposta. Esta opção demonstrou percentuais de especificidade, valor preditivo positivo e acurácia realmente muito baixos. Além disso, os percentuais de CaP, em ambas as condições cinéticas do PSA (com e sem redução), não apresentaram diferença significativa. De certa forma, isto nos levou, mais uma vez, à negação da hipótese operacional deste estudo, ou seja, a aplicação de terapêutica antibiótica empírica de forma linear nos casos com PSA elevado, não determina qualquer aumento na variabilidade (em especial no que se refere à redução) destes valores que possa reforçar qualquer conduta no direcionamento de uma segunda aferição previamente à biópsia prostática. Esta consideração é ainda mais relevante quando observamos as medidas de desempenho como teste diagnóstico das reduções de 20%, de 30% e abaixo da "grey zone". Todas estas tentativas de aumento da especificidade do PSA foram falhas em razão dos baixos valores preditivos, das acurácias e das próprias especificidades encontradas. Mesmo tomando por base, para fins de análise, percentuais de redução acima daqueles esperados pela simples observação ao longo do tempo (15%), os achados de CaP não apresentaram diferenças significativas entre aqueles que tiveram ou não redução de seus valores de PSA dentro dos três níveis testados (20%, 30% e <4,0ng/ml). Está claro, também, que as variações testadas no GI poderiam ser melhor distribuídas em um estudo futuro,

quicá com mais níveis a serem testados (40%, 50%, 60%,...), dentro das estratificações propostas no GC deste estudo e, desta forma, comparadas às mesmas distribuições dentro de um outro estudo observacional com "n" mais numeroso de pacientes com indicação de biópsia. Apesar de carecer de grande expediente amostral, isto poderia determinar com mais propriedade quais as variações e em que níveis poderiam ser úteis para uma eventual utilização no sentido de um possível, mas inesperado, aumento da especificidade do PSA.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma limitação potencial do nosso estudo é que não pudemos ter certeza de que alguns homens não tenham sido diagnosticados como tendo câncer de próstata sem o nosso conhecimento durante o período revisado. De qualquer forma, homens com um declínio muito acentuado do PSA (abaixo de 1,0 ng/ml) foram excluídos da casuística, uma vez que tal situação poderia sugerir a ocorrência de algum tipo de tratamento para CaP.

Outra limitação é a falta de dados de biópsia em alguns dos homens que desenvolveram um nível de PSA elevado durante alguma fase do estudo. Alguns destes homens podem ter tido o diagnóstico de câncer de próstata em determinado momento e, conseqüentemente, terem sido excluídos na fase seguinte.

Uma terceira limitação seria a ausência de análise de variabilidade analítica em conjunto ou mesmo separada da variabilidade biológica calculada. A variação analítica é aquela que envolve as diferenças intra ou intermétodos de aferição como, por exemplo, entre os diferentes "kits" laboratoriais de mensuração do PSA sérico.

Importante consideração deve ser dada ao fato de que foram elevadas as perdas de casos no grupo de controle histórico. Do grupo total de 1.305 pacientes submetidos a rastreamento em 6 anos, apenas 465 foram acompanhados até uma

segunda medida de PSA (em qualquer intervalo durante estes anos) e destes, apenas menos da metade apresentou a segunda aferição com 1 ano de intervalo. Logo, daqueles 210 pacientes com uma medida inicial de PSA > 4,0 ng/ml obtivemos um total de 41 pacientes que efetivamente apresentavam 1 ano de intervalo entre as medidas.

Em paralelo às limitações já assinaladas é importante que façamos algumas considerações muito importantes a respeito do método e da relevância de seus resultados. Primeiramente, necessitamos revelar que não encontramos na literatura a exata sistemática de análise de variabilidade que nós aplicamos. A base literária é rica em aferições de variabilidade, sua cinética, certas estratificações e algumas de suas implicações. Existe até mesmo um estudo de variação sazonal dos níveis séricos de PSA, demonstrando que na primavera o PSA elevou-se significativamente mais que em outras estações (88). Todavia, a mais importante aplicação da análise de variabilidade é, no nosso entender, sua utilização como método de diagnóstico. Nesse sentido, a metodologia que empregamos, com avaliação de suas medidas de desempenho como teste diagnóstico, é absolutamente original e, ainda que plenamente reprodutível, como tal, passível de contestação científica.

Outra questão não menos importante é a repercussão do estudo da variabilidade na ponderação dos outros critérios hoje utilizados para aumento da especificidade do PSA, tais como: PSA ajustado à idade, densidade do PSA (DPSA), densidade do PSA na zona de transição (DPSAZT), relação PSA livre/total (PSAL/T) e velocidade do PSA (VPSA). Somente para fins de ilustração, no caso do PSAV, alguns autores (85) já consideram que um aumento de até 15% no valor do PSA pode representar apenas uma variabilidade interensaio. Assim, utilizando um exemplo prático, um aumento de 14% de um valor de PSA de 6,0ng/ml para 6,85 ng/ml em 1 ano, o qual significaria, de certa forma, um PSAV de risco

(>0,75ng/ml/ano), em realidade não representaria risco algum, uma vez que estaria dentro da variabilidade esperada.

No momento em que se discute de forma mais aprofundada, a possibilidade de redução dos níveis de corte de PSA nos programas de rastreamento de CaP (89-91), considerando o valor de até 2,5 ng/ml como "normal", urge que se estabeleçam algumas padronizações dos modelos de avaliação e análise de variabilidade mais apropriados para esta nova realidade. A controvérsia ainda existe na questão de se devemos ou não reduzir o "*cut-off*" do PSA para indicação de biópsias prostáticas de forma a aumentar a sensibilidade do teste. Sabe-se, no entanto, que um aumento da sensibilidade reduziria a especificidade do teste e, assim, levaria a um aumento no número de biópsias desnecessárias. Obviamente que os modelos estatísticos para correção dos assim chamados "vícios de verificação" podem, inclusive, aumentar a sensibilidade e a especificidade estimada do teste. Entretanto, até mesmo na hipótese de utilizar o método de "testagem confirmatória" em todos os pacientes, o qual certamente aumentaria o número daqueles com resultado negativo, encontraríamos, ainda assim, uma situação passível de análise de variabilidade com todas as suas medidas de tendência central e de desempenho possíveis, uma vez que se considerem os parâmetros de redução (20%, 30%, 40%,...) como "testes diagnósticos".

Assim sendo, toda e qualquer contribuição bem embasada, que possa permitir uma melhor tomada de decisão quanto à indicação de biópsias prostáticas, é bem-vinda. Neste sentido, devemos estimular o desenvolvimento de redes neurais artificiais ("*Artificial Neural Networks - ANN*"), específicas para a "tomada-de-decisão" em diagnóstico precoce de CaP. Nos últimos anos, vários trabalhos têm demonstrado que a "ANN" aumenta a acurácia preditiva do PSA na indicação de biópsias prostáticas, comparada com os outros parâmetros de aumento da

especificidade do PSA (92-95). Tal metodologia computacional, que permite a realização de análises multifatoriais, é inspirada nas redes de neurônios biológicos e composta por extensas interconexões. Das redes neurais direcionadas para avaliação da indicação de biópsia prostática até hoje propostas (desde 2001), nenhuma contemplou a inclusão da análise de variabilidade como co-variável preditiva (96-98). Somente neste pequeno aspecto já se abre um imenso manancial de hipóteses para pesquisas futuras.

8 CONCLUSÕES

1. O índice de redução nas dosagens séricas de PSA, tidas como elevadas na primeira aferição, atingiu, considerando a variação natural, em torno de 15% (GO). Todavia, levando-se em conta a variação induzida pela intervenção antibiótica, o índice de redução está próximo de 13% (GI).
2. A real utilidade desta segunda aferição como método de aumento da especificidade do PSA ou como método de seleção para indicação de biópsias prostáticas, é nula considerando seu fraco desempenho na avaliação total das suas medidas de desempenho como teste diagnóstico em um programa de rastreamento.
3. A frequência do achado diagnóstico de CaP no Grupo Observação foi de 25,6% e no Grupo Intervenção chegou até 21,2%.
4. As medidas de sensibilidade ficaram em torno de 70% para os dois métodos e as medidas de especificidade em até de 30%. Os valores preditivos positivos de todos os testes foram muito baixos. No GO encontramos o VPP que atingiu seu maior nível neste estudo, 25,9%. Já no GI ele não passou de 19,6%. As acurácias de todos os métodos empregados neste estudo foram baixas, porém destas, a de melhor

desempenho foi a do GO (41%) e a de pior desempenho foi na estratégia de redução de 30% (28% de acurácia).

5. Por fim, podemos concluir que as medidas de desempenho da "redução do PSA" como teste diagnóstico dependem não apenas do percentual de pacientes que apresentam esta redução como também, conforme evidenciado pela avaliação dos parâmetros de variabilidade, do próprio percentual de redução em suas mais diversas estratificações.

REFERÊNCIAS

1. Easthan 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*, 289(20):2695-700, 2003.
2. Damião R, Aguinaga AS, Pompeo ACL. I Consenso Brasileiro de Câncer de Próstata. *BG Ed.*, 11-2, 1998.
3. Pompeo ACL, Koff WJ, Damião R, Carrerette FB, Clark O. Prevenção e rastreamento do câncer da próstata. *In Diretrizes em Uro-Oncologia*. SBU Ed., 175-88, 2005.
4. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol*, 152:1358-62, 1994.
5. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 151:1283-90, 1994.
6. 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*, 324:1156-61, 1991.
7. Yan Y. Intraindividual variation of prostate specific antigen measurement and implications for early detection of prostate carcinoma. *Cancer*, 92(4):776-80, 2001.
8. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274:1214-9, 1995.
9. Morote J, Raventós CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, Andreu J. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10.0 ng / ml. *J Urol*, 158:502-9, 1997.

10. Bangma CH, Rietbergen JBW, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schröder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol*, 157: 2191-6, 1997.
11. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*, 24:283-91, 1997.
12. Singh R, Cahill D, Popert R, O'Brien TS. Repeating the measurement of prostate-specific antigen in symptomatic men can avoid unnecessary prostatic biopsy. *BJU Int*, 92:932-5, 2003.
13. Schaeffer AJ, WU SC, Tennenberg AM, Kahn JB. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol*, 174:161-4, 2005.
14. Murphy AM, McKiernan JM, Olsson CA. Controversies in prostate cancer screening. *J Urol*, 172:1822-24, 2004.
15. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun M. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*, 53:5-7, 2005.
16. Projections of the total resident population by 5-year age groups, and sex with special age categories: middle serves, 2001 to 2005. Available at <http://www.census.gov/population/projections/nation/summary/np-t3-b>. Accessed December 1, 2003.
17. Arlas E, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2001. *National Vital Statistics Reports*, vol.51, No. 5, March 14, 2003. Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr51/nvsr51_05.pdf. Accessed December 1, 2003
18. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*, 16(2):95-101, 2003.
19. Denicol NT. Rastreamento da hiperplasia prostática e neoplasia maligna de próstata em pacientes da grande Porto Alegre. [dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 98 p. 1998.
20. Ilic D, Green S, O'Connor D, Wilt T. Screening for prostate cancer (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software, 2005.
21. Adami HO, Baron JA, Rothman FJ. Ethics of a prostate cancer screening trial. *Lancet*, 343:958-60, 1994.
22. Chodak GW. Questioning the value of screening for prostate cancer in asymptomatic men. *Urology*, 42:116-8, 1993.
23. Gohagan JK, Kramer BS, Greenwald P. Screening for prostate cancer. *Am J Prev Med*, 10:245-6, 1994.

24. US Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: commentary on the recommendations of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Am J Prev Med*, 10:187-93, 1994.
25. Barry MJ, Fleming C, Coley CM. Should Medicare provide reimbursement for prostate specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part IV: Estimating the risks and benefits of an early detection program. *Urology*, 46:445-61, 1995.
26. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH. Screening for prostate cancer: a decision analytic view. *JAMA*, 272:773-80, 1995.
27. Volk RJ, Spann SJ, Cass AR, Hawley ST. Patient education for informed decision making about prostate cancer screening: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Ann Fam Med*, 1(1):22-8, 2003.
28. Luboldt HJ, Fornara P, Weissbach L, Wirth M, Lorenz W, Rubben H. Systematic development of a guideline for early detection of prostate cancer: the German way in the evidence gap. *Eur Urol*, 46(6):725-30, 2004.
29. Klotz LH. International regional working groups on prostate cancer: results of consensus development. *Can J Urol, Suppl* 1:86-91, 2005.
30. Rathore SS, McGreevey JD 3rd., Schulman KA, Atkins D. Mandated coverage for cancer-screening services: whose guidelines do states follow? *Am J Prev Med*, 19(2):71-8, 2000.
31. Grubb RL, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Results of compliance with prostate cancer screening guidelines. *J Urol*, 174(2):668-72, 2005.
32. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95:868-78, 2003.
33. Crujisen-Koeter IW, Vis AN, Roobol MJ, Wildhagen MF, Koning HJ, Kwast TH. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. *J Urol*, 174:121-5, 2005.
34. Crawford ED, DeAntoni EP. PSA as a screening test for prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 20(4):637-46, 1993.
35. Finne P, Zhang W-M, Auvinen A, Leinonen J. Use of the complex between prostate specific antigen and alfa-1-protease inhibitor for screening prostate cancer. *J Urol*, 164:1956-60, 2000.
36. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*, 59:311-4, 2004.
37. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific mass screening in

- the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*, 58:417-21, 2001
38. Schellhammer PF, Wright GL. Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. *Urol Clin North Am*, 20(4):597-606, 1993.
 39. Noldus J, Stamey TA. Limitations of serum prostate specific antigen in predicting peripheral and transition zone cancer volumes as measured by correlation coefficients. *J Urol*, 155:232-7, 1996.
 40. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen : update 1994. *J Urol*, 152:1358-62, 1994.
 41. Glina S, Toscano Jr IL, Mello LF, Martins FG, Vieira VLA, Damas CGS. Results of screening for prostate cancer in a community hospital. *Braz J Urol*, 27(3):235-43, 2001.
 42. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural examining impact of aggressive screening ant treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ*, 325:740-3, 2002.
 43. Shaw PA, Etzioni R, Zeliadt SB, Mariotto A, Karnofski K, Penson DF, et al. An ecologic study of prostate-specific antigen screening and prostate cancer mortality in nine geographic areas of the United States. *Am J Epidemiol*, 160(11):1059-69, 2004.
 44. Chapple A, Ziebland S, Sheppard S, Miller R, Herxheimer A, McPherson. Why men with prostate cancer want wider access to prostate-specific antigen testing. *BMJ* 325:737-9, 2002.
 45. Steele CB, Miller DS, Maylahn C, Uhler RJ, Baker CT. Knowledges, attitudes, and screening practices among older men regarding prostate cancer. *Am J Public Health*, 90:1595-1600, 2000.
 46. Crawford ED, Leewansangtong S, Goktas S, Holthaus K, Bair M. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutt-off for abnormal values. *Prostate*, 38:296-302, 1999.
 47. Holmberg L, Bill-Alexson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 347:781-7, 2002.
 48. Schroder FH, Denis LJ, Kirkels W, de Koning HJ, Standaert B. European randomized study of screening for prostate cancer. Progress report of Antwerp and Rotterdam pilot studies. *Cancer*, 76:129-35, 1995.
 49. Gretzer MB, Epstein JI, Pound CR, Walsh PC, Partin AW. Substratification of stage T1c prostate cancer based on the probability of biochemical recurrence. *Urology*, 60:1034-39, 2002.
 50. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined

- prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening. *JAMA*, 270:948-53, 1993.
51. Benoit RM, Naslund MJ. An economic rationale for prostate cancer screening. *Urology*, 44:795-803, 1994.
 52. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 mm or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: role of prostate specific antigen density. *J Urol*, 170(2):370-2, 2003.
 53. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Pathologic findings and prostate specific antigen outcome after radical prostatectomy for patients diagnosed on the basis of a single microscopic focus of prostate carcinoma with a gleason score ≤ 7 . *Cancer*, 89(8):1810-7, 2000.
 54. Tornblom M, Eriksson H, Franzen S, Gustafsson O, Lilja H, Norming U, Hugosson J. Lead time associated with screening for prostate cancer. *Intl J Cancer*, 108(1):122-9, 2004
 55. Ferreira MD, Koff WJ. Assessment of serum level of prostate-specific antigen adjusted for the transition zone volume in early detection of prostate cancer. *Int Braz J Urol*, 31(2):137-46, 2005.
 56. Powell IJ, Schwartz K, Hussain M. Removal of the financial barrier to health care: does it impact on prostate cancer at presentation and survival? A comparative study between black and white men in a veterans affairs system. *Urology*, 46(6):825-30, 1995
 57. Djavan B, Zlotta AR, Byttebier G, Shariat S, Omar M, Schulman CC, Marberger M. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol*, 160:411-9, 1998.
 58. Martins ACP, Reis RB, Suaid HJ, Maciel MZ, Cologna AJ, Falconi RAR. Screening for carcinoma of the prostate in volunteers. *Braz J Urol*, 26(5):516-22, 2000.
 59. Rhoden EL, Riedner CE, Maffessoni R, Gobbi D, Telöken C, Souto CAV. Free to total prostatic specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *Braz J Urol*, 27(5):454-9, 2001.
 60. Miotto Jr A, Srougi M, Brito GA, Leite KM, Nesrallah AJ, Ortiz V. Value of various PSA parameters for diagnosing prostate cancer in men with normal digital rectal examination. *Int Braz J Urol*, 30(2):109-13, 2004.
 61. Carter HB, Pearson JD. Prostate specific antigen velocity and repeated measures of prostate specific antigen. *Urol Clin North Am*, 24:333-7, 1997.
 62. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*, 147:817-22, 1992.
 63. Bedushi MC, Oesterling JE. Prostate specific antigen density. *Urol Clin North Am*, 24:323-8, 1997.

64. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy man: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270:860-5, 1993 .
65. Epstein JJ, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resections (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol*, 152:1721-9, 1994.
66. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*, 152:1714-20, 1994.
67. Coplen DE, Andriole GL, Yuan JJ, Catalona WJ. The ability of systematic transrectal ultrasound guided biopsy to detect prostate cancer in men with the clinical diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 146:75-7, 1991.
68. Hammer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol*, 151:99-101, 1996.
69. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Differentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol*, 166:1688-91, 2001.
70. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate, I: untreated patients. *J Urol*, 141:1070-5, 1989.
71. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol*, 157:2183-90, 1997.
72. Ornstein DK, Smith DS, Rao GS, Basler JW, Ratliff TL, Catalona WJ. Biological variation of total, free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. *J Urol*, 157:2179-82, 1997.
73. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol*, 164:1550-7, 2000.
74. 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*, 154:407-11, 1995.
75. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, Venable DD. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol*, 169:589-93, 2003.
76. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol*, 167:1723-7, 2002.

77. Karazanashvili G, Managadze L. Prostate-specific antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10ng/ml and non-suspicious results of digital rectal examination. *Eur Urol*, 39:538-42, 2001.
78. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med*, 349(4):335-42, 2003.
79. Komatsu K, Wehner N, Prestigiacomo AF, Chen Z, Stamey TA. Variation of serum prostate specific antigen in 814 men from a screening population: intra-individual assay variation is greater than the repeat assay variation. *J Urol*, 151(2):410A, abstract 693, 1994.
80. Tekin A, Atsu N, Ozen H. Daily variability of serum prostate-specific antigen in men over 50 years of age. *Int Urol Nephrol*, 33(4):641-4, 2001.
81. Riehmman M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskewitz RC. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology*, 42(4):390-7, 1993.
82. Paez A, Lujan M, Raaijmakers R, Berenguer A. Four-year prostate-specific antigen progression in the non-cancer population of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int*, 92(2):84-7, 2003.
83. Lujan M, Paez A, Sanchez E, Herrero A, Martin E, Berenguer A. Prostate specific antigen variation in patients without clinically evident prostate cancer. *J Urol*, 162:1311-3, 1999.
84. Carter HB, Pearson JD, Metter JE, Brant LJ, Chan DW, Andres R et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267:2215-20, 1992.
85. Kadmon D, Weinberg D, Willians RH, Pavlik VN, Cooper P, Migliore PJ. Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol*, 155:1655-7, 1996.
86. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml range in male volunteers. *J Urol*, 155:1977-80, 1996.
87. Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody III T. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology*, 47(1):59-66, 1996.
88. Simsek U, Kutlu S, Yayascaouglu I, Oktay B, Ozyurt M. Seasonal variation of prostatic acid phosphate and prostate-specific antigen in patients without prostatic malignancy. *Eur Urol*, 21(1):111-4, 1992.
89. 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/ml: results from the Cooperative Prostate Cancer Tissue Resource. *J Urol*, 173:1546-51, 2005.
90. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et

- al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng/ml. *N Engl J Med*, 350(22):2239-44, 2004.
91. Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, Antenor JAV, Eggener S, Catalona WJ. Use of 2.6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol*, 174:2154-7, 2005.
92. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Seitz C, Snow PB, Marberger M. Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 20:921-9, 2002.
93. Finne P, Finne R, Auvinen A, Juusela H, Aro J, Maatanen L, et al. Predicting the outcome of prostate biopsy in screen-positive men by a multilayer perceptron network. *Urology*, 56:418-22, 2000.
94. Horninger W, Bartsch G, Snow PB, Brandt JM, Partin AW. The problem of cutoff levels in a screened population: appropriateness of informing screenees about their risk of having prostate carcinoma. *Cancer*, 91:1667-72, 2001.
95. Babaian RJ, Fritsche H, Ayala A, Bhadkamkar V, Johnston DA, Naccarato W, et al. Performance of neural network in detecting prostate cancer in the prostate specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0ng/ml. *Urology*, 56:1000-6, 2000.
96. Anagnostou T, Remzi M, Lykourinas M, Djavan B. Artificial neural networks for decision-making in urologic oncology. *Eur Urol*, 43:596-603, 2003.
97. Remzi M, Anagnostou T, Ravery V, Zlotta A, Stephan C, Marberger M, et al. An artificial neural network to predict the outcome of repeat prostate biopsies. *Urology*, 62(3):456-60, 2003.
98. Serdar MA, Oguz O, Olgun A, Seckin B, Ilgan S, Hasimi A, et al. Diagnostic approach to prostate cancer using total prostate specific antigen-based parameters together. *Ann Clin Lab Sci*, 32(1):22-30, 2002.

**ARTIGO: VARIAÇÃO BIOLÓGICA DO ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO EM PROGRAMAS DE RASTREAMENTO
PARA DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

**VARIAÇÃO BIOLÓGICA DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO EM
VOLUNTÁRIOS DE PROGRAMAS DE RASTREAMENTO PARA DETECÇÃO
PRECOCE DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

**Biological Variation of Prostate Specific Antigen Levels in Screening
Volunteers**

**Marcos Dias Ferreira, Walter José Koff,
Júlio de Oliveira Espinel, Leonardo Winkelmann**

Título Curto: Variação biológica do Antígeno Prostático Específico...

Local de Realização: Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Unitermos: Neoplasias Prostáticas, Antígeno Prostático Específico, Rastreamento

Correspondência para: Marcos Dias Ferreira

End: Rua Ladislau Neto, 474 casa 01 - Bairro Ipanema
Porto Alegre - RS - CEP 91760-070

Fones: (51) 3249.9653 – 3220.4153

Cel : 9963.0260 Fax: (51) 3249.9653

E-mail: mferreira@camarapoa.rs.gov.br

marcos.ferreira@sbu.org.br

ferreiramd@terra.com.br

Apoio Financeiro:

Este estudo foi realizado como parte da Tese de Doutorado em Medicina do autor correspondente e, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, recebeu apoio financeiro institucional do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA). O apoio extra-institucional, como já mencionado, fora recebido na forma de doação de medicamentos solicitados à Apsen Farmacêutica.

RESUMO

OBJETIVO

Determinar o índice de redução nas dosagens séricas de PSA, tidas como elevadas na primeira aferição, considerando as possibilidades de variação - natural ou pós-intervenção terapêutica - dos níveis de PSA em uma segunda aferição. Avaliar, por estes resultados, a real utilidade desta segunda aferição como método de aumento da especificidade do PSA ou como método de redução da indicação de biópsias prostáticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Obtivemos os dados referentes à cinética do PSA em 181 pacientes, com qualquer valor de PSA, acompanhados por 3 anos e com dosagens anuais (Grupo Cinética). Destes, resgatamos os dados de desfecho anátomo-patológico de 39 pacientes com PSA > 4,0 ng/ml na primeira mensuração e com, pelo menos, outra aferição subsequente em 1 ano (Grupo Observação). Estes últimos serviram como grupo de controle histórico para análise da variabilidade espontânea do PSA alterado e comparação de desfechos com o grupo intervenção. Analisamos o perfil da variabilidade do PSA naqueles 181 casos, a partir de várias estratificações. Determinamos o índice de falso-positividade da 1ª aferição alterada naqueles 39 pacientes, bem como as medidas de desempenho do teste de PSA naquela situação. No último grupo, prospectivo, de 66 pacientes apresentando PSA > 4,0 ng/ml, propusemos terapêutica empírica com Levofloxacina, 500mg/dia, por 4 semanas, e aplicamos a mesma análise de variabilidade com avaliação das medidas de desempenho como teste diagnóstico (Grupo Intervenção).

RESULTADOS

Nos 181 pacientes do Grupo Cinética, as medianas dos coeficientes de variação percentual (CVP) nos intervalos entre PSA1-2, PSA1-3, PSA2-3 e PSA1-2-3 foram, respectivamente: 14,8%; 16,6%; 12,8% e 17,7%. Houve redução da primeira (PSA1) para a segunda medida (PSA2) em 64,6% dos pacientes; por outro lado houve aumento em 63,5% dos pacientes no intervalo PSA2-PSA3. No Grupo Observação a redução foi detectada em 30,8% dos pacientes, com redução dos valores de PSA próximo de 15% (pela mediana do CVP) e CaP encontrado em 25,6%. No entanto, não houve significativa diferença estatística entre os percentuais de detecção de CaP nos sub-grupos em que ocorreria ou não a redução de PSA. Já no Grupo Intervenção, a redução foi percebida em 22,7% dos pacientes, com redução dos valores de PSA em torno de 13% (pela mediana do CVP) e CaP encontrado em 21,2%. Novamente não fora observada diferença estatisticamente significativa entre seus dois sub-grupos: com e sem redução de PSA. Na avaliação das medidas de desempenho do teste de PSA, considerando a análise comparativa entre a presença ou não de redução de seus valores pós-intervenção terapêutica, obtivemos: um alto percentual de sensibilidade (entre 71-80%), uma baixa especificidade (entre 13-28%), altos valores preditivos negativos (73-83%), baixos valores preditivos positivos (19-23%) e baixa acurácia (29-32%).

CONCLUSÃO

Dentro de uma variabilidade intra-individual do PSA em torno de 15%, a esperada queda nos valores de PSA apresentada por até 30% dos pacientes após observação ou intervenção terapêutica, não determinou significativa redução na detecção de CaP comparativamente aos subgrupos que não apresentaram redução, sendo que tais opções inclusive não se sustentaram como método para aumento da especificidade do PSA quando analisadas suas medidas de desempenho como testes diagnósticos.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o câncer mais comum entre os homens e a segunda causa mais comum de morte por câncer entre os homens (1). Apenas no ano de 2005, estimou-se um total de 220.900 novos casos de CaP diagnosticados nos EUA e em torno de 28.900 mortes por CaP. Dentro desta mesma estatística, um novo caso de CaP é diagnosticado a cada 2,4 minutos nos EUA, enquanto um homem morre de CaP a cada 18,2 minutos (2). Além disso, estima-se um risco de 15% de que um determinado indivíduo desenvolva CaP durante a sua vida e de até 2% o risco de morrer pela doença neste mesmo período (3,4). Ainda hoje, no momento em que o CaP é primeiramente diagnosticado, dois terços dos homens podem apresentar disseminação extra-capsular (5). Uma vez que não dispomos de métodos de prevenção, o rastreamento desperta um considerável interesse como abordagem potencial para o controle do CaP.

Como atualmente não dispomos de uma diretriz padronizada mundialmente para avaliação de uma primeira dosagem de PSA alterado em estudos de rastreamento, excetuando-se os algoritmos regionais do *American College of Physicians* e da Sociedade Brasileira de Urologia (6), podemos incluir 3 opções prováveis e corriqueiramente utilizadas:

a. imediata indicação de biópsia: esta desconsidera qualquer papel potencial para flutuações randômicas nos níveis de PSA ou a possibilidade de erro laboratorial (7-10);

b. repetir a dosagem em seguida e associando a fração livre do PSA: esta decisão assume o potencial de erro laboratorial. Se o teste resulta em outra

dosagem elevada, uma biópsia é usualmente recomendada. Entretanto, se a repetição do teste resulta em um nível sérico normal, o paciente não é direcionado para maiores investigações mas mantém a dosagem de PSA periódica em base anual ou semestral (10-14);

c. repetir após esperar 4-6 semanas, usualmente indicando antibioticoterapia: esta assume que uma infecção e/ou inflamação seja a causa do PSA alterado, o qual reduzirá com o tempo e/ou tratamento (10,15-17):

Em face das opções apresentadas, percebemos que mais pesquisas são necessárias com vistas à avaliação do impacto das flutuações da dosagem sérica de PSA em um contexto onde raros estudos têm buscado respostas: populações submetidas a programas de rastreamento – em especial àqueles de base anual cujo tempo entre as avaliações possa ser demasiado longo – principalmente quando consideramos as possibilidades de reduções espontâneas do marcador e/ou por intervenções terapêuticas antibióticas dirigidas para este fim.

Vários autores têm relatado a obtenção de percentuais substanciais de PSA elevados que, espontaneamente, retornam aos níveis normais. Alguns estudos sugerem o período de 4-6 semanas para que um determinado PSA retorne ao nível basal após uma biópsia prostática ou uma ressecção transuretral da próstata (10,15). Portanto, parece razoável esperar ao menos este período de tempo antes de realizar uma nova dosagem. Uma política de confirmação de um resultado anormal de PSA certamente determina importantes considerações em termos de saúde pública. Se uma proporção significativa dos participantes de um programa de rastreamento apresenta níveis de PSA normais em uma dosagem subsequente, a economia de custos seria substancial, uma vez que estes homens não seriam mais indicados para a realização de biópsias prostáticas. Apesar da biópsia prostática ser

relativamente segura, sérias infecções têm sido relatadas entre 1 a 7% e hematúria importante entre 2 a 4% dos casos (18).

Junto a estas considerações está sempre presente a possibilidade de que exista uma drástica redução também na taxa de detecção de CaP naqueles pacientes em que se verifique uma queda substancial dos níveis de PSA, seja espontânea ou em decorrência de antibioticoterapia. A minimização da probabilidade de detecção de CaP neste grupo de pacientes já seria o desfecho esperado e o próprio embasamento da conduta escolhida, representando medida de aumento da especificidade do método através da redução de indicação de biópsias prostáticas desnecessárias. A grande questão ainda a ser respondida seria que parâmetros deveriam ser considerados para definir uma "queda substancial" do PSA: uma redução percentual significativa? Qual percentual: mais de 20% ou mais de 30%? O retorno à normalidade? Qual "normalidade": abaixo de 2,5 ou abaixo de 4,0 ng/ml? É possível que esta redução percentual do PSA, ou o seu próprio retorno à normalidade, ao longo de um intervalo de tempo, se traduzam em métodos úteis para obter o tão perseguido aumento da especificidade do PSA? Deveríamos aplicar a análise das medidas de desempenho da redução do PSA como teste diagnóstico a fim de que esta nos oriente quanto a conduta a ser tomada (biopsiar ou não biopsiar)? O que deveríamos utilizar como parâmetro de redução: apenas o percentual de pacientes que têm o seu PSA reduzido ou o próprio percentual de redução do valor de PSA apresentado por determinado paciente?

Seguindo estas linhas, entendemos que seria particularmente útil, não somente do ponto de vista dos programas de rastreamento, mas também dentro da própria rotina de avaliação clínica urológica, que determinássemos os valores correspondentes às variabilidades do método no nosso meio especialmente considerando as peculiaridades restritas a nossa realidade. Nesse sentido, estel

estudo tem por missão avaliar se há, através da diminuição espontânea - ou por intervenção terapêutica - do PSA, algum potencial de redução segura de indicações de biópsias prostáticas, minimizando as investigações invasivas de falsos-positivos do teste de PSA em programas de rastreamento e, assim, indiretamente aumentando sua especificidade. Dentro desta suposição, deveríamos esperar um decréscimo significativo na proporção de diagnósticos de CaP naqueles 2 grupos avaliados (redução espontânea ou pós-intervenção) comparativamente aos índices verificados atualmente na rotina de nossos programas de rastreamento.

MATERIAL E MÉTODOS

O delineamento deste estudo foi retrospectivo com os dados coletados em um Programa de Rastreamento anual denominado "Quinzena da Próstata" (quando considerando a coleta dos dados das quinzenas passadas), mas de caráter também prospectivo quando considerado o grupo de pacientes com PSA elevado da última quinzena e submetidos à tratamento. Delineamento principal: Estudo Retrospectivo tipo Estudo de Séries Temporais; com fator em estudo sendo PSA, sua variação e outros testes de diagnóstico precoce de CaP (TR e USTR) e desfecho sendo a identificação da presença ou ausência histopatológica de CaP.

A amostra global foi constituída de três Grupos. Da população geral de pacientes submetidos a rastreamento para diagnóstico precoce de CaP no período de 6 anos (1998-2003), com ou sem indicação de USTR com biópsia (PSA e/ou TR alterado), nossa população de pesquisa, quanto ao PSA, incluiu todos os indivíduos que atenderam ao convite para participação no programa de rastreamento do hospital e que fizeram o exame. Do total de 1305 pacientes rastreados,

selecionamos o Grupo Cinética (GC) com 181 pacientes apresentando qualquer nível de PSA em intervalos anuais de seguimento. Deste último, selecionamos o Grupo Observação (GO) com 39 pacientes apresentando PSA acima de 4,0 ng/ml na primeira aferição e ausência de diagnóstico de CaP na primeira biópsia. Para a seleção do Grupo Intervenção realizamos o cálculo do tamanho amostral considerando uma variação percentual e aleatória de 20% nos valores de PSA aferidos em dois momentos, pré e pós-intervenção: o cálculo amostral demonstrou ser necessário um arrolamento mínimo de 48 pacientes (para um intervalo de confiança adequado e um poder estatístico de 0,6). Recrutamos 82 e, destes, 66 concluíram o acompanhamento no Grupo Intervenção (GI).

As avaliações tanto preliminares quanto seqüenciais seguiram as rotinas normalmente empregadas nos programas de rastreamento para detecção precoce de CaP. A dosagem sérica do PSA foi executada após o exame digital da próstata ("toque retal") e a ultrassonografia transretal com biópsia da próstata (USTR) foi solicitada para aqueles pacientes com PSA acima de 4,0ng/ml e/ou TR suspeito. Nos pacientes do GI, selecionados a partir do PSA elevado, realizamos uma segunda aferição do PSA, previamente à biópsia, após 4 semanas de antibioticoterapia empírica com Levofloxacina 500mg/dia. A partir do resultado da biópsia prostática foi tomada a conduta terapêutica indicada.

Análise estatística deste estudo incluiu o cálculo do Coeficiente de Variabilidade Percentual (CVP), do Percentual de Variação (PV), a obtenção de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para a análise de medidas de desempenho da redução do PSA como teste diagnóstico e a aplicação dos testes "U" de Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW) e "t" de Student para as comparações entre os CVPs e análise de associações. Utilizamos, também, a Análise de Variância (ANOVA) dentro da análise inter-grupos, na verificação da linearidade e dos desvios

de linearidade quando do estudo dos coeficientes de variabilidade em suas estratificações. Dessa forma indicava se determinado CVP aumentava, linearmente ou não, em razão da progressão de determinada faixa em questão.

Quanto aos aspectos éticos, este estudo teve seu Protocolo de Pesquisa avaliado e aprovado pela Comissão de Ética (*Ethical Research Board - ERB*) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Protocolo 04.136) através do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG/HCPA). Foi um estudo que obteve parte de seus dados e informações, já tabulados, provenientes de instrumento de coleta de dados de programas de rastreamento anteriores, e armazenados em banco de dados adequado às Normas de Pesquisa em Saúde do Conselho Nacional de Pesquisa em Saúde (CONEP). Assim mesmo, como trabalhamos também com dados prospectivos, foi obtido o consentimento de todos os participantes desta etapa em apropriado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Já para utilização dos dados retrospectivos (históricos) preenchemos o Termo de Utilização de Dados padronizado pelo GPPG/HCPA.

RESULTADOS

Variação do PSA no Grupo Cinética

Neste grupo analisou-se o comportamento do PSA em 3 momentos com intervalos anuais: 1ª aferição (PSA1), 2ª aferição (PSA2) e 3ª aferição (PSA3). Os valores médios de PSA encontrados - bem como seus desvios-padrão - foram, respectivamente: 2,41 (3,3), 1,61 (1,75) e 2,58 ng/ml (8,73). As medianas obtidas foram: 1,20 ; 0,94 e 1,15 ng/ml. Observando a variação entre PSA1 e PSA2, percebeu-se que o percentual de redução espontânea foi de 64,6% enquanto que a

elevação foi demonstrada em 33,1%. Apenas 4 pacientes (2,2%) mantiveram exatamente os mesmos valores nas duas aferições. No intervalo entre PSA2 e PSA3 estes resultados são praticamente invertidos: redução em 32,6% dos pacientes e elevação em outros 63,5% dos pacientes. Mesmos valores em apenas 7 (3,9%) deles. Porém, quando avaliou-se o intervalo PSA1-PSA3 constatou-se que os percentuais de redução (50,8%) e de elevação (48,6%) eram muito aproximados (Tabela 1).

Variação do PSA no Grupo Observação

Daquele grupo de 181 pacientes, resgataram-se os dados de desfecho anátomo-patológico de 39 pacientes com PSA>4,0 ng/ml na primeira mensuração e com outra aferição subsequente no intervalo de 1 ano. Estes últimos serviram como grupo de controle histórico para análise da variabilidade espontânea do PSA alterado (acima de 4,0ng/ml).

Em relação à variação cinética do PSA desta amostra, observaram-se alguns resultados interessantes quando do cruzamento com o resultado das biópsias realizadas no segundo momento (após o PSA2). O percentual de pacientes que apresentou redução dos valores de PSA chegou a 30%. Porém, a despeito disso, os percentuais de detecção de CaP nos subgrupos com e sem redução foram quase idênticos e absolutamente sem diferença estatística (Tabela 2).

Variação do PSA no Grupo Intervenção

Obteve-se um total de 66 pacientes que completaram todo o seguimento proposto no Termo Aditivo ao Protocolo GPPG Nº 04-136 e que, portanto, constituíram o chamado Grupo Intervenção. A dita intervenção consistiu do

acompanhamento prospectivo dos pacientes com PSA > 4,0ng/ml arrolados em nossa 9ª edição (2004) da "Quinzena da Próstata do HCPA" - programa de rastreamento de CaP de nossa Instituição. Aos pacientes com indicação de biópsia prostática foi apresentado o TCLE aprovado pelo GPPG com todas as informações do estudo proposto, incluindo noções básicas sobre o embasamento teórico relacionado às variações do PSA em pacientes com e sem prostatite crônica.

Encontraram-se resultados interessantes obtidos a partir da análise do comportamento cinético do PSA neste grupo submetido à antibioticoterapia empírica por 4 semanas (Tabela 3).

Mas provavelmente o resultado mais importante seja aquele demonstrado pela associação entre a cinética do PSA e o resultado da biópsia (Tabela 4). Nela se observa claramente que a diferença absoluta entre os percentuais de detecção de CaP, nos subgrupos com e sem redução do PSA na segunda aferição, é mínima e sem diferença estatisticamente significativa. Ou seja, a utilização da expectativa de redução do PSA como critério para retardo na indicação de biópsias, naqueles em que a mesma seja observada, não se traduz em uma medida adequada do ponto de vista estatístico.

Tanto no GO quanto no GI os resultados gerais referentes a cinética do PSA contrapõem-se com aqueles observados no GC. Enquanto neste a redução dos níveis de PSA é observada em torno de 70% dos pacientes, naqueles 2 grupos formados por pacientes com PSA acima de 4,0ng/ml a redução é demonstrada por apenas 30% daqueles pacientes.

Variabilidade do PSA no Grupo Cinética

Iniciou-se a análise da variabilidade do PSA pela obtenção das medidas de

tendência central de cada coeficiente de variabilidade percentual em seu respectivo intervalo de tempo. Tal opção buscava revelar se neste espaço de tempo, tão comumente evidenciado em programas de rastreamento institucionais anuais, poderia ocorrer algum tipo incomum de variação. As menores média e mediana do CVP foram encontradas entre a segunda e terceira medida (Tabela 5).

Variabilidade do PSA no Grupo Observação

Buscou-se avaliar as medidas de tendência central deste grupo onde observou-se média e mediana de idade elevadas (68 e 69 anos, respectivamente) . Já na análise comparativa do percentual de variação com o coeficiente de variabilidade percentual encontramos que a média (14,7%) do primeiro praticamente se equivale à mediana (14,8%) do segundo. As diferenças observadas entre seus valores médios (14% versus 34%, respectivamente) talvez possam se dever às peculiaridades de cada uma das diferentes fórmulas empregadas. Também procurou-se demonstrar os parâmetros de variabilidade do PSA neste grupo observação já em uma apresentação distribuída pelos achados da biópsia, uma vez que a associação destes parâmetros com o resultado do desfecho anátomo-patológico poderia revelar algumas das diferenças já observadas entre suas médias (Tabela 6).

Variabilidade do PSA no Grupo Intervenção

A média e a mediana da idade continuaram altas também neste grupo (66 e 67 anos, respectivamente). A redução na média do PSA foi em torno de 10% (de 7,96 para 7,27ng/ml). Já a mediana do PV (11,8%) ficou próxima daquela do CVP (13,9%).

Optou-se também pela demonstração dos parâmetros de variabilidade do PSA

já em uma apresentação distribuída pelos achados da biópsia, uma vez que este resultado sugeriu, ao contrário do GO, uma maior média do percentual de variação do PSA em pacientes com histologia benigna. Todavia, quando observadas as médias dos CVPs em ambos os desfechos não se encontrou sustentação para aquela primeira impressão. Esta associação entre estes parâmetros e o desfecho anátomo-patológico é apresentada na Tabela 7.

Medidas de Desempenho do Teste de Observação

Apesar da pequena amostra neste grupo, realizaram-se algumas avaliações das possíveis tendências considerando a hipótese de utilização da redução do PSA como parâmetro de teste na associação com o resultado da biópsia (Tabela 8). O objetivo desta análise foi evidenciar qual o desempenho estatístico demonstrado quando utilizamos a não redução do PSA como preditora de CaP ou, de outra forma, a redução do PSA como preditora de doença benigna. Isto, obviamente, sempre levando em conta o intervalo de tempo e considerando inicialmente uma possibilidade de doença benigna. Não se utilizaram análises intervalares (intervalos de variações: 20%,30%,etc.) em razão das limitações do tamanho amostral.

Medidas de Desempenho do Teste de Intervenção

Na análise do comportamento cinético do PSA no Grupo Intervenção a redução dos valores elevados situou-se entre 20 e 30% dependendo da faixa de PSA. Esta avaliação inicial possibilitou a extração de diversas medidas de desempenho quando considerada a hipótese de redução do PSA como um teste diagnóstico (Tabela 9) além de revelar claramente a associação cinética do PSA com o desfecho anátomo-patológico neste grupo.

Por fim, utilizaram-se modelos de simulações estatísticas no GI com objetivo de avaliar as medidas de desempenho da redução do PSA como teste diagnóstico da probabilidade de CaP, para fins de indicação ou não de biópsias prostáticas, considerando percentuais de redução de 20%, 30% e redução abaixo da "grey zone". Esta última entre aqueles 52 pacientes do GI cujas dosagens iniciais de PSA estavam na faixa de 4,0 a 10,0 ng/ml (Tabela 10).

Resolveu-se somar a estas análises relacionadas à variabilidade do PSA uma avaliação específica de suas medidas de desempenho como teste diagnóstico. Neste sentido, obteve-se uma curva ROC específica para cada parâmetro de variabilidade quais sejam: Percentual de Variação (PV) e Coeficiente de Variabilidade Percentual (CVP). Apesar da área sob a curva do CVP ter sido ligeiramente superior àquela do PV (58,1 versus 55,9%), ambas foram inferiores ao mínimo esperado para um desempenho razoável.

DISCUSSÃO

Um PSA elevado acima de 4,0 ng/ml é normalmente uma indicação para que se prossiga uma avaliação diagnóstica adicional, inclusive com biópsias prostáticas sistemáticas guiadas por ultrassom transretal, com vistas a descartar a presença de doença maligna. Apesar da sua reconhecida utilidade clínica o PSA não é um marcador tumoral ideal e muitos esforços têm sido implementados com o objetivo de melhorar sua performance como uma das principais ferramentas de diagnóstico precoce de CaP.

Enquanto a aplicação do teste de PSA tem resultado em um aumento na detecção de CaP, seu uso de rotina como uma ferramenta de rastreamento tem sido

questionado em razão da falta de especificidade quando os níveis séricos são moderadamente elevados (4-10ng/ml). Vinte e cinco por cento dos homens com dosagens de PSA nesta faixa tem CaP comprovado por biópsia, mas 75% têm resultados negativos. Assim, uma variedade de métodos tem sido sugerida com vistas ao aumento da especificidade do teste de PSA. Entretanto, a despeito de qual seja o método utilizado, as variações naturais dos níveis séricos de PSA podem confundir nossa habilidade em utilizar o teste de PSA como uma ferramenta de rastreamento (10).

Vários estudos nos últimos 10 anos têm se focado na busca pelo aumento da especificidade e do valor preditivo positivo do teste de PSA como forma de reduzir a indicação de biópsias prostáticas e, conseqüentemente, o número de biópsias negativas. Dentro deste foco, a utilização da observação ao longo de determinado período de tempo, com ou sem algum tipo de intervenção terapêutica e com novas dosagens seriadas, tem se tornado uma opção viável como forma de retardar maiores investigações. No entanto, a literatura não nos supre com todos os dados possíveis para que possamos considerar adequadamente estas hipóteses. Em certos estudos nos fornecem uma avaliação referente às variações analíticas ou biológicas considerando variações percentuais simples e/ou coeficientes de variação percentual somente. Outros centram suas análises em comparações estatísticas diretas das medidas de tendência central, como a média e a mediana destas variações, sem considerar as peculiaridades da variabilidade do PSA como aquelas observadas na sua distribuição por faixas etárias ou por faixas de PSA. Assim, a consideração da redução do PSA como um teste diagnóstico levando em conta sua variabilidade biológica e aplicando uma avaliação apropriada de suas medidas de desempenho como teste é uma ocorrência pouco descrita.

Portanto, não adianta que se demonstre uma redução significativa do PSA a

partir de uma determinada intervenção terapêutica se esta redução pode estar dentro do percentual de variabilidade esperado para aquela faixa de PSA ou para determinada faixa de idade. Além disso, não se deve utilizar esta redução significativa como critério de decisão propedêutica sem que se avalie seu desempenho estatístico como método diagnóstico.

A par destas considerações, salientamos que muitos dos estudos citados nesta discussão não apresentaram exatamente a mesma sistemática de nosso estudo, mas se referem, em parte, à alguma das etapas aqui aplicadas servindo portanto para comparações particularizadas.

Variação do PSA no Grupo Cinética

A avaliação do comportamento do PSA neste grupo revela que o mesmo seguiu praticamente as mesmas tendências observadas na grande série original de 1.305 pacientes da qual se originou. Riehmman e cols. (19) perceberam, em um estudo de 55 pacientes com duas aferições de PSA, que 62% deles apresentaram redução enquanto 34% evoluíram para elevação. Neste aspecto, os nossos resultados foram similares aos deles, pois em nossa série a redução ou elevação atingiu percentuais de 64,6% e 33,1% dos pacientes respectivamente. Entretanto, quando considerados os 39 pacientes que chegaram a ter 3 ou mais medidas, a redução foi identificada em 49% e a elevação em 51%. Novamente em nossa casuística encontramos resultados similares, com redução de valores entre PSA1-PSA3 em 50,8% dos pacientes e elevação em outros 48,6%. Naquele trabalho, os autores consideraram significantes aquelas alterações que excediam dois desvios-padrão o que, pelos seus cálculos, seria equivalente à 31,5% de redução ou 46,0% de elevação do PSA. Também estabelecem que a variação da concentração sérica

do PSA seria a soma das variações biológicas e analíticas. Outro aspecto importante deste artigo é o fato de que quando observamos as variações "ponto a ponto" dos valores de PSA, estas seriam contrárias prática de selecionar certos pacientes com elevações do mesmo para biópsia, uma vez que as reduções ao longo do tempo são, em certos casos, muito mais freqüentes.

Um outro estudo, com uma grande casuística, foi apresentado por Paez e cols. (20) e incluiu 21.169 pacientes submetidos a 45.433 testes de PSA. Todos possuíam PSA <4,0ng/ml. Destes, 4,5% tiveram elevação para valores acima de 4,0ng/ml em 18 meses de observação. Na nossa amostra do GC, este índice de conversão foi de 6,7% para valores acima de 4,0ng/ml no PSA2 para aqueles que estavam com PSA1 na faixa de 2,6-4,0ng/ml. Já para aqueles com PSA1 <2,5ng/ml, a taxa de conversão para valores acima de 4,0ng/ml foi de apenas 0,9%. A partir de análises como estas, aqueles autores concluíram que o risco de conversão para um PSA acima de 4,0ng/ml poderia ser antecipado pela idade do paciente e pelo nível inicial de PSA. Dessa forma, um novo rastreamento antes de 4 anos após um primeiro PSA muito baixo poderia ser inútil para homens com um PSA inicial de menos de 1,0ng/ml.

Variação do PSA no Grupo Observação

Provavelmente este item apresente um dos resultados mais interessantes deste trabalho, uma vez que a aplicabilidade prática desta análise foi a demonstração de que não adianta esperar, em termos de programas de rastreamento, por uma redução de PSA em determinado espaço de tempo pois, mesmo que esta ocorra, não haverá interferência nos resultados finais de detecção de CaP. Obviamente que este não foi o desenho mais adequado para esta avaliação, no entanto estes foram os dados de que dispúnhamos para analisar. Uma

nova investigação em curso, a partir do último programa realizado, poderá fornecer dados mais apropriados para aquele tipo de análise. Neste novo desenho não haverá exclusão prévia de pacientes com CaP detectado após o PSA1 alterado, já que a primeira biópsia será realizada somente após duas aferições com intervalo de tempo superior a 4 semanas. Dispostos, então, de uma amostra possivelmente livre dos vícios de seleção mas não dos vícios de verificação.

Voltando aos resultados deste item, realizamos a comparação com alguns dos resultados do trabalho de Punglia e cols. (21) e verificamos que foi encontrado o percentual de 25,8% de detecção de CaP nos 705 pacientes submetidos à biópsia por PSA elevado, dentro do período de 6 anos de acompanhamento. Um achado muito semelhante ao de nossa série. Já no trabalho de Eastham e cols. (10), com 358 pacientes e diversos critérios de indicação de biópsia prostática, houve redução de PSA, num intervalo de até 4 anos, em aproximadamente 44% daqueles pacientes com valores $>4,0\text{ng/ml}$. No grupo com PSA $> 2,5\text{ng/ml}$ e naqueles com PSA entre 4,0 e $10,0\text{ng/ml}$, foi observada redução, respectivamente, em 40% e 53% dos pacientes, enquanto nós a obtivemos, respectivamente, em 46,7% e 46,8% dos nossos indivíduos do GC. Outro estudo interessante foi o de Singh e cols. (16) que, numa série de 101 pacientes com PSA elevado, encontrou redução para níveis normais em 34,6%. E, em 82% de 28 dos pacientes cujo PSA reduzira, os valores permaneceram dentro da normalidade em avaliações subseqüentes. Neste Grupo Observação de nossa casuística nós encontramos que 30,8% dos pacientes apresentaram redução do PSA. Não tivemos condições de acompanhar este grupo por período mais prolongado com vistas a identificar quantos permaneceriam com PSA reduzido. O Grupo Cinética, entretanto, nos fornece algumas informações mais detalhadas a este respeito.

Variação do PSA no Grupo Intervenção

Neste item esclarecemos algumas questões referentes ao tratamento indiscriminado de pacientes com PSA elevado de forma a tentar obter algum tipo de normalização do PSA após o uso de antibioticoterapia empírica. Uma análise inicial revelou que houve uma redução significativa dos níveis de PSA pós-tratamento. Todavia, esta redução média não atingiu valores inferiores aos níveis de corte normalmente aceitos caracterizando-a como inútil do ponto de vista prático, principalmente quando se esperava que pudesse ocorrer uma importante redução dos níveis de PSA para valores inferiores a 4,0 ou até, abaixo de 2,5 ng/ml. Além disso, a redução para valores abaixo de 4,0 ng/ml observada em quase 20% dos nossos pacientes foi praticamente a metade daquela observada (42% dos pacientes) por Schaeffer e cols. (17) em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego com 377 pacientes, dos quais 72 com PSA > 4,0ng/ml. Foi registrado o uso de anti-inflamatórios em aproximadamente 29% daqueles pacientes, enquanto não tivemos menção de uso deste tipo de fármaco pelos nossos pacientes. Todavia, não é sabido se este pode ter sido um dos fatores contribuintes para uma maior redução do PSA. Dentro dos resultados daquele estudo, ainda que a redução média do PSA tenha alcançado um índice de 35,7%, a média dos valores de PSA na segunda aferição (pós-tratamento) persistiu em níveis de risco: 5,36 ng/ml (acima de 4,0 ng/ml). Não podemos esquecer porém que um pequeno percentual (13,7%) do grupo estudado por aqueles pesquisadores foi submetido também à avaliação microbiológica. Neste subgrupo eles verificaram que ocorrera erradicação microbiana em 92,3% daqueles que apresentaram um PSA igual ou menor a 4,0ng/ml na segunda aferição, comparado com apenas 65,4% daqueles cujo PSA persistira continuamente elevado. Assim, o possível papel da antibióticoterapia, somada ou não à terapêutica anti-inflamatória na pretendida

erradicação microbiana, deve ainda ter o seu potencial melhor avaliado quanto à redução do PSA para além dos valores "significativos" e, quiçá, mais do que em direção a níveis séricos "seguros" (abaixo dos limites estipulados). Devemos inclusive avaliar se as desejadas reduções de PSA terão, de fato, medidas de desempenho relevantes quando consideradas como um "teste diagnóstico" dentro de uma análise de dados dicotômicos. E isto nos parece essencial, pelo que nos sugerem nossos dados, quando pretendemos utilizar a redução do PSA como critério de não indicação de uma biópsia prostática.

Variabilidade do PSA no Grupo Cinética

Estabelecemos uma análise mais criteriosa de algumas das possíveis implicações da variabilidade do PSA em diversos parâmetros. Entre estes, despertou-nos especial atenção a identificação das variabilidades (CVPs) do PSA estratificadas por intervalo de tempo entre as aferições, por faixa etária, por aspecto ao toque retal e por faixa de PSA. Do ponto de vista global, uma visão prática foi apresentada por uma meta-análise baseada em variância, realizada por Yan (11), a qual encontrou uma média de variação intra-individual de PSA de 13,1% (CVP) considerando os estudos prévios mais relevantes. Pelos cálculos, um indivíduo com PSA de 3,9 ng/ml numa primeira aferição teria um risco de erro de classificação para um valor acima de 4,0 ng/ml, numa segunda dosagem, de aproximadamente 42%. Se o primeiro valor fosse 3,0 ng/ml, o risco seria menor que 1%.

No estudo de Lujan e cols. (22), com 943 pacientes rastreados com 2 aferições de PSA em dois anos e 571 destes com uma 3ª dosagem 2,5 anos após, eles buscaram avaliar a variação intra-individual do PSA a longo prazo. Obtiveram, então, como média do CVP entre PSA1-PSA2 o valor de 18%. Este valor foi muito

semelhante àquele de nossa casuística verificado no intervalo PSA2-PSA3, porém superior às medianas de todos os intervalos que analisamos. Já no intervalo PSA2-PSA3 deles, o valor médio do CVP (15,7%) foi inferior ao nosso. Apesar das conclusões destes autores não refletirem toda amplitude de seus achados, eles foram categóricos em afirmar que não haviam encontrado clara relação entre a variabilidade individual do PSA e o intervalo entre as dosagens. A utilização do método de análise de variância (ANOVA) em nossa amostra revelou o contrário: o coeficiente de variabilidade é dependente do tempo entre as aferições, ou seja, quanto maior o intervalo de tempo tanto maior será o CVP. Outra conclusão importante deste estudo foi a observação de que mais de 95% dos pacientes apresentavam a velocidade do PSA (VPSA) dentro de limites normais. Realizamos uma análise similar no GC, pela fórmula original de Carter e cols. (23), e identificamos um índice de apenas 5% dos nossos pacientes apresentando VPSA acima de 0,75 ng/ml/ano. Apesar disso, não podemos esquecer os resultados de Kadmon e cols. (24) que, na análise de 265 pacientes com 3 aferições em 2 anos, identificaram 12,5% dos pacientes com ao menos uma elevação de PSA excedendo 0,75ng/ml/ano.

Nossos achados identificaram uma menor variabilidade entre a segunda e terceira aferições. Isto poderia ser devido, em parte, ao conhecido efeito estatístico da tendência de regressão à média. Apesar disso, nos três intervalos de tempo nós podemos perceber que, embora as médias fossem altas (de 18 a 27%), as medianas dos CVPs se situaram numa faixa entre 13-16% estando assim próximas dos 15% normalmente observados em boa parte dos estudos revisados. Não dispomos, no entanto, de análise similar na literatura com respeito à estratificação do coeficiente de variabilidade em relação ao tempo de 1 ano entre as medidas de PSA. Todavia, o estudo de Nixon e cols. (25), com 24 pacientes avaliados para detecção das

flutuações fisiológicas dia-a-dia, em 10 dias consecutivos, encontraram uma média de coeficiente de variação biológica de 7,3% e o CVP biológico no percentil 95 chegou próximo de 19%. Quando consideraram, além da variabilidade biológica, a variação analítica de 5% (variabilidade inter-métodos, entre os "kits" de análise), eles puderam observar que a diferença mediana de CVP entre dois tempos de coleta foi de 20,5% e no percentil 95 atingiu 45,8%. No estudo de Prestigiaco e Stamey (26) o valor encontrado para o CVP entre duas aferições foi de até 23,5% (com uma média de 9,5%) considerando a variação intra-individual. Na variação inter-ensaio o CVP atingiu até 10,5%, com média de 4,1%. Kadmon e cols. (24) obtiveram o valor médio do CVP inter-ensaio de 7,5%, mas consideravam significativas somente as variações acima de 15%, ainda que flutuações do PSA sérico tenham ocorrido em até 78% dos pacientes; enquanto para Lujan e cols. (22), como referido anteriormente, o valor médio do CVP ficou em 15,7%. Roehrborn e cols. (27), por outro lado, utilizaram o conceito de Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) para explicar se as variações entre as medidas de PSA observadas em três tempos diversos, com intervalo de 30 dias, seriam devidas mais à variabilidade entre-pacientes ou à variabilidade intra-pacientes. Neste sentido, sabe-se que quanto maior o ICC mais as variações são explicadas pela variabilidade entre-pacientes. Assim, após análise utilizando três métodos (Wilcoxon, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na comparação entre as médias das faixas de tempo assim como entre as médias dentro das próprias faixas.

Variabilidade do PSA no Grupo Observação

A despeito da diferença entre os valores da média do CVP e da mediana do PV

(34,0% versus 10,2%), a forte semelhança entre os valores da média do PV e da mediana do CVP (14,7% versus 14,8%), e em especial pelo poder estatístico deste último, nos permite a constatação de que o valor de 15% é o que melhor expressa a variabilidade intra-individual do PSA ao longo do período de um ano. Diversos outros estudos já haviam encontrado resultados similares, todavia em outros os resultados foram bem distantes deste percentual. Cremos que, nestes últimos, os critérios de avaliação e de seleção amostral, e até mesmo os modelos de análise estatística empregados, possam ter contribuído para obtenção de valores de variabilidade excessivamente altos. Talvez a questão central relacionada ao achado do CVP seja o fato deste poder servir como parâmetro de expectativa de variação normal, dentro de um intervalo anual, para comparações com as variações encontradas a partir de intervenções futuras ou daquelas já realizadas como visto no Grupo Intervenção. Teoricamente, a redução do PSA entre as duas medidas (uma pré e outra pós-intervenção) realizadas no GI deveria, para ser verdadeiramente significativa, atingir parâmetros de variação (PV e CVP) superiores àqueles apresentados pelo Grupo Observação. No entanto, muitas vezes as simples comparações entre as médias de PSA pré e pós-intervenção demonstram redução significativa do PSA e isto é assumido como um resultado justificativo da intervenção. Intervenção esta cujo resultado mal interpretado balizará todo o processo de tomada de decisão e, em certos casos, poderá até mesmo conduzir a uma opção equivocada no que se refere ao retardo injustificado da realização de uma necessária biópsia. Isto ocorre, em boa parte das vezes, sem considerar que a dita "redução", verificada no pós, na verdade ainda demonstra um resultado de risco pois o valor persiste ainda dentro da chamada "grey zone". Esta situação foi constatada pela nossa própria casuística onde encontramos, numa análise inicial com os primeiros 40 pacientes, uma redução significativa (de 7,73 para 6,61 ng/ml) do PSA após a intervenção antibiótica. A

redução apresentada se constituiu, na verdade, em uma variação de 14,5% a qual, em realidade, é bastante semelhante à média dos parâmetros de variabilidade (PV e CVP) obtidos pela simples observação ao longo do tempo. Por outro lado, a consideração exclusiva destes parâmetros, cuja variabilidade absoluta costuma ser de grande amplitude como, por exemplo, a diferença entre os percentuais de variação dos pacientes com CaP e doença benigna no GO (31,9% versus 8,8%, respectivamente), pode também consistir em mais um equívoco. A aplicação dos testes paramétricos e não-paramétricos revelou que não havia, na realidade, quaisquer diferenças estatísticas entre as médias dos parâmetros de variabilidade (PV e CVP) dos dois subgrupos (CaP versus benigno).

Variabilidade do PSA no Grupo Intervenção

A análise dos parâmetros de variabilidade do PSA neste grupo pôde identificar médias divergentes (a do CVP era mais que o dobro da média do PV) enquanto revelava medianas muito próximas (13,9% versus 11,8%, respectivamente). Dessa forma, considerando a melhor representatividade da mediana como medida de tendência central, podemos assumir que o valor de 12,8% (ou seja, o valor da média entre as duas medianas) é o que melhor expressa a variabilidade intra-individual do PSA em decorrência de intervenção antibiótica. Talvez por influência destas últimas, além dos acentuados desvios-padrões, as médias dos valores de PSA assim como dos parâmetros de variabilidade acabaram não apresentando diferenças estatisticamente significantes. Também não houve diferenças significativas nas médias dos parâmetros de variabilidade quando da análise de suas associações com os resultados das biópsias, ainda que os resultados absolutos, nas médias do PV dos subgrupos, pudessem sugerir o contrário (variação de 2,8% no CaP versus

10,6% no benigno). Cabem aqui as mesmas considerações realizadas no item anterior (variabilidade no GO) no que se refere aos equívocos de interpretação da redução do PSA em situações pós-intervenção.

Medidas de Desempenho do Teste de Observação

A aplicação da avaliação do risco estimado ("*odds ratio*"), considerando os percentuais de CaP obtidos nos subgrupos com ou sem redução do PSA, identificou um risco relativo de 1,037 (IC:0,32-3,3) o que, traduzido, significa possibilidade igual de doença nos dois subgrupos. A análise direta dos percentuais de CaP em ambos os subgrupos de evolução do PSA (redução versus não-redução) já demonstra claramente, pela escassa diferença, que não se pode confiar na hipotética situação de redução do risco de detecção de CaP naqueles indivíduos em que se observa uma redução dos valores de PSA ao longo do tempo. Quando aprofundamos as avaliações sob o ponto de vista estatístico, especialmente considerando o critério de evolução cinética do PSA como "teste" diagnóstico e os achados anátomo-patológicos como "doença" (dentro do sistema da tabela padrão para análise de dados dicotômicos) encontramos medidas de desempenho que direcionam para a falta de sustentabilidade desta conduta (observação para verificar redução de PSA). Em outros termos, nos conduzem para a negação da hipótese operacional deste estudo. A reduzida especificidade, o baixo valor preditivo positivo e a pequena acurácia do método deixam claro que, mesmo que flutuações da dosagem sérica do PSA total em um estudo de rastreamento determinem, na primeira aferição, um índice considerável de valores alterados que não se sustentam em medições seqüenciais, estas não invalidariam a utilização da dosagem isolada como critério de seqüenciamento diagnóstico para determinações mais invasivas. Assim, a utilização

de uma segunda aferição em um programa de rastreamento não serve como método para aumento da especificidade do PSA. Apesar da alta sensibilidade e do alto valor preditivo negativo encontrados, isto só significa que quem teve redução nos níveis de PSA (teste negativo) tem mais chance de apresentar doença benigna (doença negativo) à biópsia, porém aquele que não teve redução (teste positivo) não significa que possua maior risco de CaP (doença positivo).

Medidas de Desempenho do Teste de Intervenção

Provavelmente neste grupo de análises é que residam alguns dos resultados mais importantes deste trabalho assim como os dados de mais difícil comparação com a escassa literatura relacionada ao tema. Primeiramente, vemos que a análise das medidas de desempenho da "redução do PSA pós-tratamento" como teste diagnóstico e, portanto, como ferramenta na tentativa de aumento da especificidade do PSA, foi reveladora quanto à inutilidade desta proposta. Esta opção demonstrou percentuais de especificidade, valor preditivo positivo e acurácia realmente muito baixos. Além disso, os percentuais de CaP, em ambas as condições cinéticas do PSA (com e sem redução), não apresentaram diferença significativa. De certa forma, a aplicação de terapêutica antibiótica linear empírica nos casos com PSA elevado não determina qualquer incremento na variabilidade (em especial no que se refere à redução destes valores) que possa reforçar qualquer conduta no direcionamento a uma segunda aferição previamente à biópsia prostática. Esta consideração é ainda mais relevante quando observamos as medidas de desempenho como teste diagnóstico das reduções de 20%, de 30% e abaixo da "grey zone". Todas estas tentativas de aumento da especificidade do PSA foram falhas em razão dos baixos valores preditivos, das acurácias e das próprias especificidades encontradas.

Mesmo tomando por base, para fins de análise, percentuais de redução acima daqueles esperados pela simples observação ao longo do tempo (15%), os achados de CaP não apresentaram diferenças significativas entre aqueles que tiveram ou não redução de seus valores de PSA dentro dos três níveis testados (20%,30% e <4,0ng/ml). Está claro, também, que as variações testadas no GI poderiam ser melhor distribuídas em um estudo futuro, quiçá com mais níveis a serem testados (40%,50%,60%,...), dentro das estratificações propostas no GC deste estudo e, desta forma, comparadas às mesmas distribuições dentro de um outro estudo observacional com "n" mais numeroso de pacientes com indicação de biópsia. Apesar de carecer de grande expediente amostral, isto poderia determinar com mais propriedade quais as variações e em que níveis poderiam ser úteis para uma eventual utilização no sentido de um possível, mas inesperado, aumento da especificidade do PSA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma limitação potencial do nosso estudo é que nós não pudemos ter certeza de que alguns homens não tenham sido diagnosticados como tendo câncer de próstata sem o nosso conhecimento durante o período revisado. De qualquer forma, homens com um declínio muito acentuado do PSA (abaixo de 1,0 ng/ml) foram excluídos da casuística, uma vez que, tal situação sugerira a ocorrência de algum tipo de tratamento para CAP.

Outra limitação é a falta de dados de biópsia em alguns dos homens que desenvolveram um nível de PSA elevado durante alguma fase do estudo. Alguns destes homens podem ter tido o diagnóstico de câncer de próstata em determinado

momento e, conseqüentemente, terem sido excluídos na fase seguinte.

Uma terceira limitação seria a ausência de análise de variabilidade analítica em conjunto ou mesmo separada da variabilidade biológica calculada. A variação analítica é aquela que envolve as diferenças intra ou inter-métodos de aferição, como por exemplo, entre os diferentes "kits" laboratoriais de mensuração do PSA sérico.

Importante consideração deve ser dada ao fato de que foram elevadas as perdas de casos no grupo de controle histórico. Do grupo total de 1.309 pacientes submetidos a rastreamento em 6 anos, apenas 465 foram acompanhados até uma segunda medida de PSA (em qualquer intervalo durante estes anos) e destes apenas menos da metade apresentou a segunda aferição com 1 ano de intervalo. Logo, daqueles 210 pacientes com uma medida inicial de PSA > 4,0 ng/ml obtivemos um total de 41 pacientes que efetivamente apresentavam 1 ano de intervalo entre as medidas.

Em paralelo às limitações já assinaladas é importante que façamos algumas considerações muito importantes a respeito do método e da relevância de seus resultados. Primeiramente, necessitamos revelar que não encontramos na literatura a exata sistemática de análise de variabilidade que nós aplicamos. A base literária é rica em aferições de variabilidade, sua cinética, certas estratificações e algumas de suas implicações. Existe até mesmo um estudo de variação sazonal dos níveis séricos de PSA, onde na primavera o PSA elevou-se significativamente mais que em outras estações (28). Todavia, a mais importante aplicação da análise de variabilidade é, no nosso entender, sua utilização como método de diagnóstico. Nesse sentido, a metodologia que empregamos, com avaliação de suas medidas de desempenho como teste diagnóstico, é absolutamente original. E ainda que

plenamente reprodutível, como tal, passível de contestação científica.

Outra questão, não menos importante, é a repercussão do estudo da variabilidade na ponderação dos outros critérios hoje utilizados para aumento da especificidade do PSA tais como: PSA ajustado à idade, densidade do PSA (DPSA), densidade do PSA na zona de transição (DPSAZT), relação PSA livre/total (PSAL/T) e velocidade do PSA (VPSA). Somente para fins de ilustração, no caso do PSAV, alguns autores (66) já consideram que um aumento de até 15% no valor do PSA pode representar apenas uma variabilidade inter-ensaio. Assim, utilizando um exemplo prático, um aumento de 14% de um valor de PSA de 6,0ng/ml para 6,85 ng/ml em 1 ano, o qual significaria de certa forma um PSAV de risco ($>0,75\text{ng/ml/ano}$), em realidade não representaria risco algum uma vez que estaria dentro da variabilidade esperada.

No momento em que se discute, de forma mais aprofundada, a possibilidade de redução dos níveis de corte de PSA nos programas de rastreamento de CaP (29,30), considerando o valor de até 2,5 ng/ml como "normal", urge que se estabeleçam algumas padronizações dos modelos de avaliação e análise de variabilidade mais apropriados para esta nova realidade. A controvérsia ainda existe na questão de se devemos ou não reduzir o "cut-off" do PSA para indicação de biópsias prostáticas de forma a aumentar a sensibilidade do teste. Sabe-se, no entanto, que um aumento da sensibilidade reduziria a especificidade do teste e, assim, levaria a um aumento no número de biópsias desnecessárias. Obviamente que os modelos estatísticos para correção dos assim chamados "vícios de verificação" podem inclusive aumentar a sensibilidade e a especificidade estimada do teste. Entretanto, até mesmo na hipótese de utilizar o método de "testagem confirmatória" em todos os pacientes, o qual certamente aumentaria o número daqueles com resultado negativo, encontraríamos, ainda assim, uma situação

passível de análise de variabilidade com todas as suas medidas de tendência central e de desempenho possíveis, uma vez que se considerem os parâmetros de redução (20%,30%,40%,...) como "testes diagnósticos".

Assim sendo, toda e qualquer contribuição, bem embasada, que possa permitir uma melhor tomada de decisão quanto à indicação de biópsias prostáticas, é bem vinda. Neste sentido, devemos estimular o desenvolvimento de redes neurais artificiais ("*Artificial Neural Networks - ANN*") específicas para a "tomada-de-decisão" em diagnóstico precoce de CaP. Tal metodologia computacional, que permite a realização de análises multifatoriais, é inspirada nas redes de neurônios biológicos e composta por extensas interconexões. Das redes neurais direcionadas para avaliação da indicação de biópsia prostática até hoje propostas (desde 2001), nenhuma contemplou a inclusão da análise de variabilidade de PSA como co-variável preditiva. Somente neste pequeno aspecto já se abre um imenso manancial de hipóteses para pesquisas futuras.

CONCLUSÕES

O índice de redução nas dosagens séricas de PSA tidas como elevadas na primeira aferição atingiu, considerando a variação natural, em torno de 15% (GO). Todavia, levando-se em conta a variação induzida pela intervenção antibiótica, o índice de redução estaria próximo de 13% (GI).

A real utilidade desta segunda aferição, como método de aumento da especificidade do PSA ou como método de seleção para indicação de biópsias prostáticas, é nula considerando seu fraco desempenho na avaliação total das suas medidas de desempenho como teste diagnóstico em um programa de rastreamento.

Por fim, podemos concluir que as medidas de desempenho da "redução do PSA" como teste diagnóstico dependem não apenas do percentual de pacientes que apresentam esta redução como também, conforme evidenciado pela avaliação dos parâmetros de variabilidade, do próprio percentual de redução em suas mais diversas estratificações.

REFERÊNCIAS

1. Murphy AM, McKiernan JM, Olsson CA. Controversies in prostate cancer screening. *J Urol*, 172:1822-4, 2004.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun M. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*, 53:5-7, 2005.
3. Projections of the total resident population by 5-year age groups, and sex with special age categories: middle serves, 2001 to 2005. Available at <http://www.census.gov/population/projections/nation/summary/np-t3-b>. Accessed December 1, 2003.
4. Arlas E, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2001. *National Vital Statistics Reports*, vol.51, No. 5, March 14, 2003. Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr51/nvsr51_05.pdf. Accessed December 1, 2003
5. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*, 16(2):95-101, 2003.
6. Damião R, Aguinaga AS, Pompeo ACL. I Consenso Brasileiro de Câncer de Próstata. *BG Ed.*, pág.11-2, 1998.
7. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen : update 1994 . *J Urol*, 152:1358-62, 1994.
8. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 151:1283-90, 1994 .
9. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 324:1156-61, 1991.
10. Easthan 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*, 289(20):2695-2700, 2003.
11. Yan Y. Intraindividual variation of prostate specific antigen measurement and implications for early detection of prostate carcinoma. *Cancer*, 92(4)776-80, 2001.
12. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274:1214-9, 1995.

13. Morote J, Raventós CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, Andreu J. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10.0 ng / ml. *J Urol*, 158:502-9, 1997.
14. Bangma CH, Rietbergen JBW, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schröder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol*, 157: 2191-6, 1997.
15. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*, 24:283-91, 1997.
16. Singh R, Cahill D, et al. Repeating the measurement of prostate-specific antigen in symptomatic men can avoid unnecessary prostatic biopsy. *BJU Int*, 92:932-5, 2003.
17. Schaeffer AJ, WU SC, Tennenberg AM, Kahn JB. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol*, 174:161-4, 2005.
18. Hammer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol*, 151:99-101, 1996.
19. Riehmman M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskevitz RC. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology*, 42(4):390-7, 1993.
20. Paez A, Lujan M, Raaijmakers R, Berenguer A. Four-year prostate-specific antigen progression in the non-cancer population of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int*, 92(2):84-7, 2003.
21. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med*, 349(4):335-42, 2003.
22. Lujan M, Paez A, Sanchez E, Herrero A, Martin E, Berenguer A. Prostate specific antigen variation in patients without clinically evident prostate cancer. *J Urol*, 162:1311-3, 1999.
23. Carter HB, Pearson JD, Metter JE, Brant LJ, Chan DW, Andres R et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267:2215-20, 1992.
24. Kadmon D, Weinberg D, Willians RH, Pavlik VN, Cooper P, Migliore PJ. Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol*, 155:1655-7, 1996.
25. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol*, 157:2183-90, 1997.

26. Prestigiacomio AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml range in male volunteers. *J Urol*, 155:1977-80, 1996.
27. Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody III T. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology*, 47(1):59-66, 1996.
28. Simsek U, Kutlu S, Yayascaouglu I, Oktay B, Ozyurt M. Seasonal variation of prostatic acid phosphate and prostate-specific antigen in patients without prostatic malignancy. *Eur Urol*, 21(1):111-4, 1992.
29. 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/ml: results from the Cooperative Prostate Cancer Tissue Resource. *J Urol*, 173:1546-51, 2005.
30. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng/ml. *N Engl J Med*, 350(22):2239-44, 2004.

Tabela 1 - Variação Geral do PSA no Grupo Cinética

	Comportamento do PSA					
	> PSA2	= PSA2	< PSA2	> PSA3	= PSA3	< PSA3
PSA1	64,6%	2,2%	33,1%	50,8%	0,6%	48,6%
	(117)	(4)	(60)	(92)	(1)	(88)
PSA2				32,6%	3,9%	63,5%
				(59)	(7)	(115)

Nota: entre parênteses está o número de pacientes de cada percentual

Tabela 2 - Associação entre cinética do PSA e resultado da biópsia no GO

		n	Resultado da Biópsia		Total
			Câncer (%)	Benigno (%)	
PSA	NÃO REDUZIU		7 (70)	20 (69)	27 (69,2)
		% SEM REDUÇÃO	25,9 *	74,1	100
	REDUZIU		3 (30)	9 (31)	12 (30,8)
		% COM REDUÇÃO	25,0 *	75,0	100
Total			10 (25,6)	29 (74,4)	39 (100)

* diferença com valor de $p = 0,951$ pelo teste de qui-quadrado de Pearson

Tabela 3 - Comportamento cinético do PSA no Grupo Intervenção (após levofloxacina 500 mg/dia por 4 semanas)

		PSA2			Total
		≤ 4	4,1-10,0	> 10,0	
PSA1	4,1 - 10,0	10 (19,2%)	41(78,8%)	1(1,9%)	52 (100%)
	> 10,0	0 (0%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (100%)
	Total n (%)	10 (15,2%)	46 (69,7%)	10 (15,2%)	66 (100%)

Valores de PSA expressos em ng/ml

Tabela 4 - Associação entre cinética do PSA e resultado da biópsia no GI

		Resultado da Biópsia		Total	
		Câncer (%)	Benigno (%)		
PSA	NÃO REDUZIU	n	10 (71,5)	41 (78,9)	51 (100)
		% SEM REDUÇÃO	19,6 *	80,4	77,3
	REDUZIU	n	4 (28,5)	11 (21,1)	15 (100)
		% COM REDUÇÃO	26,7 *	73,3	22,7
Total		14 (21,2)	52 (78,8)	66 (100)	

* valor de p = 0,721 pelo teste de qui-quadrado de Pearson

Tabela 5 - Estratificação do Coeficiente de Variabilidade Percentual por intervalo de tempo no GC*

INTERVALO	PSA1-2	PSA1-3	PSA2-3	PSA1-2-3
CVP**				
Média***	26,3	27,1	18,3	29,9
Mediana***	14,8	16,6	12,8	17,7
Desvio Padrão***	32,3	10,8	22,4	34,1
Mínimo***	0,0	0,0	0,0	0,0
Máximo***	141	141	141	172

* Grupo Cinética; **CVP = Coeficiente de Variabilidade Percentual; *** Valores expressos em percentagem (%).

Tabela 6 - Associação entre os parâmetros de variabilidade e os resultados das biópsias no GO

		Câncer	Benigno	Total
n (%)		10 (25,6%)	29 (74,4%)	39 (100%)
Percentual de	Média *	31,9	8,8	14,7
Variação do PSA**	Desvio Padrão *	41,7	46,2	45,7
Coeficiente de	Média *	41,6	31,5	34,0
Variabilidade	Desvio Padrão *	52,9	32,8	38,4
Percentual***				

* em valores percentuais

** p = 0,172 e p = 0,120 respectivamente pelos Testes "t" de Student e "U" de Mann-Whitney

*** p = 0,481 e p = 0,837 respectivamente pelos Testes "t" de Student e "U" de Mann-Whitney

Tabela 7 - Associação entre os parâmetros de variabilidade e os resultados das biópsias no GI

		Câncer	Benigno	Total
n (%)		14 (21,1%)	52 (78,8%)	66 (100%)
Percentual de	Média *	2,8	10,6	8,97
Varição do PSA	Desvio Padrão *	31,6	27,6	28,4
Coeficiente de	Média *	19,9	18,7	18,9
Variabilidade	Desvio Padrão *	16,7	20,9	20,0
Percentual				

* em valores percentuais

Tabela 8 – Medidas de desempenho da "redução do PSA" como teste e tendo a "biópsia" como desfecho no GO

		Anatomopatológico (biópsia)		Total
		Câncer	Benigno	39 (100%)
PSA	NÃO REDUZIU	7 (25,9%)	20 (74,1%)	27 (69,2%)
	REDUZIU	3 (25,0%)	9 (75,0%)	12 (30,8%)

Sensibilidade= 70% ; Especificidade= 31% ; Val. Pred. Positivo= 25,9% ; Val. Pred. Negativo= 75% ; **Acurácia= 41,02 %**

Tabela 9 - Medidas de desempenho da "redução do PSA" como teste e tendo a "biópsia" como desfecho no GI

		Anatomopatológico (biópsia)		Total
		Câncer	Benigno	66 (100%)
PSA	NÃO REDUZIU	10 (19,6%)	41 (80,4%)	51 (77,3%)
	REDUZIU	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15 (22,7%)

Sensibilidade= 71,4% ; Especificidade= 21,2% ; Val. Pred. Positivo= 19,6%; Val. Pred. Negativo= 73,3% ; Acurácia= 31,8%

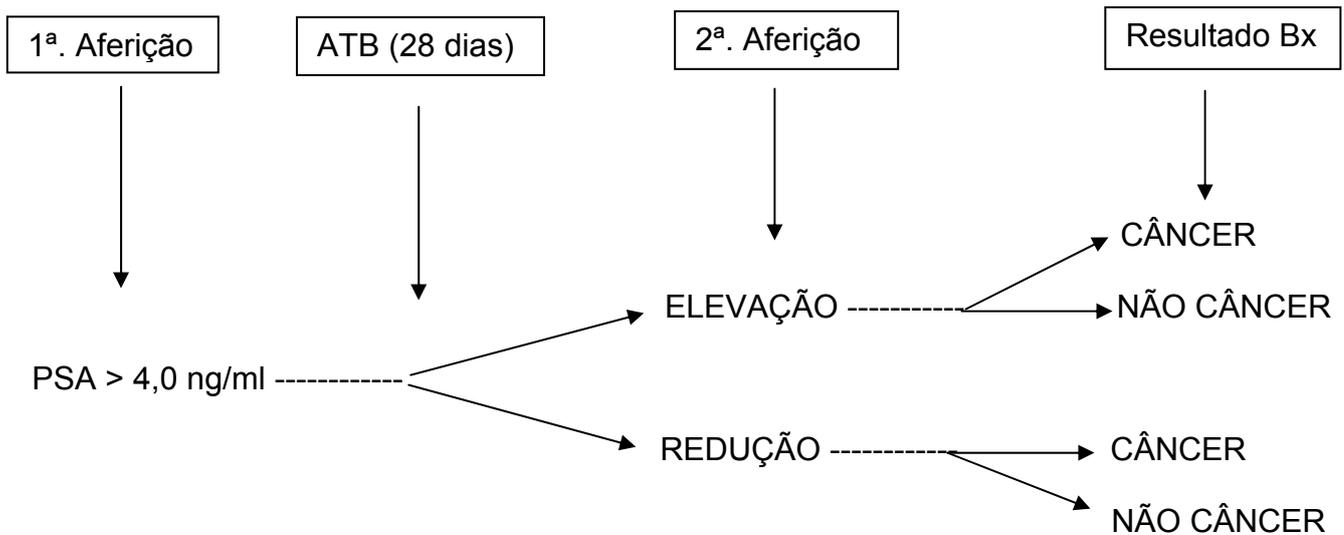
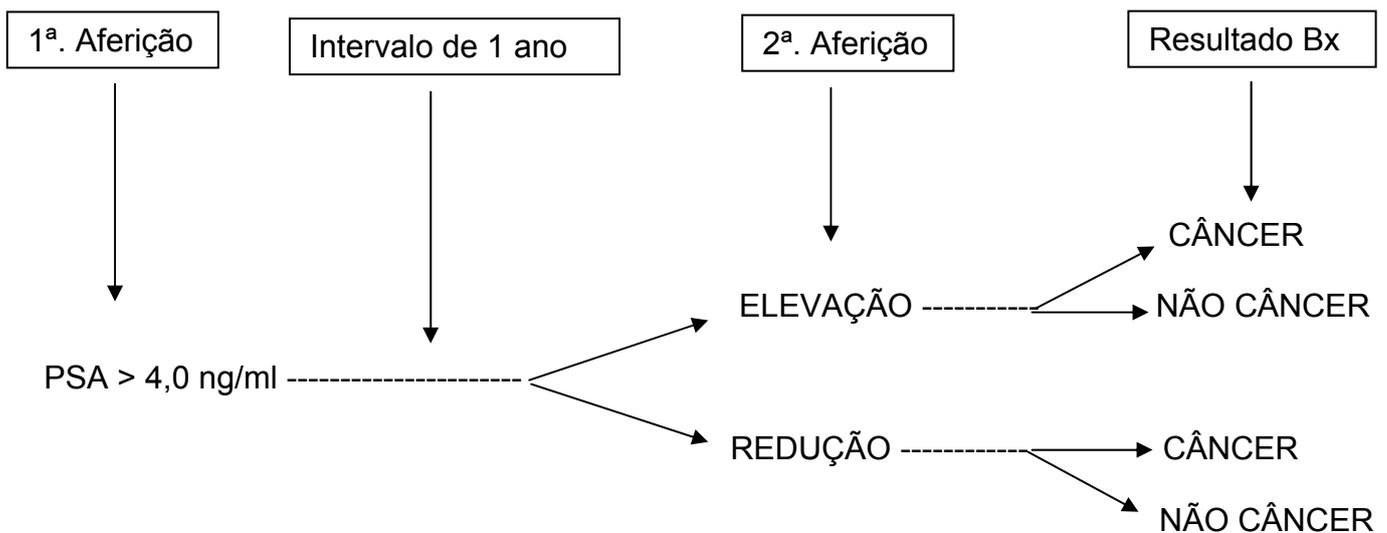
Tabela 10 - Medidas de desempenho do teste considerando reduções de 20%, 30% e abaixo de 4,0 ng/ml ("under grey zone").

	AP (casos com redução >20%)			AP (casos com redução >30%)			AP (casos com redução <4 ng/ml)			
	Câncer	Benigno	Total	Câncer	Benigno	Total	Câncer	Benigno	Total	
PSA	NÃO REDUZIU	11 (22,9%)	37 (77,1%)	48 (72,7%)	12 (21%)	45 (79%)	57 (86,4%)	8 (19%)	34 (81%)	42 (80,8%)
	REDUZIU	3 (16,6%)	15 (83,4%)	18 (27,3%)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (13,6%)	2 (20%)	8 (80%)	10 (19,2%)
Sensibil./ Especific.		78,6% / 28,8%			85,7% / 13,5%			80% / 19%		
VPP / VPN		22,9% / 83,3%			21,1% / 77,8%			19% / 80%		
Acurácia		39,3%			28,7%			30,8%		

VPP= Valor Preditivo Positivo; VPN= Valor Preditivo Negativo.

ANEXOS

ANEXO A - Diagramas de Investigação dos Grupos Observação e Intervenção

Grupo Intervenção**Grupo Observação**

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

PROTOCOLO: Análise da variação da dosagem sérica do Antígeno Prostático Específico (PSA).

PATROCINADOR: Serviço de Urologia do HCPA

INVESTIGADOR: Dr. Marcos Dias Ferreira

ORIENTADOR: Prof. Dr. Walter José Koff

1. Introdução:

Neste momento você está tendo a opção de participar de um estudo para a avaliação do sistema atualmente adotado para detecção precoce do câncer de próstata. O investigador irá responder qualquer dúvida que você tenha sobre este consentimento ou sobre o estudo. Por favor, leia cuidadosamente este consentimento e não hesite em perguntar sobre qualquer dúvida.

2. Proposta do Estudo:

Existem atualmente vários métodos de tentativa de detecção precoce do câncer de próstata disponíveis nos serviços de urologia. Entre eles podemos citar alguns já conhecidos: a dosagem sérica do PSA (o exame de sangue), o toque retal (o exame com o dedo no ânus), a ultra-sonografia transretal da próstata (exame de ecografia pelo ânus) e outros índices utilizados pelos urologistas a partir destes já relacionados. Este estudo avaliará as diversas opções de rastreamento que levem em consideração não só os métodos disponíveis de aumento da especificidade do PSA, mas também os níveis basais de PSA à primeira visita, a sua variabilidade ao longo do tempo e o intervalo de detecção entre os rastreamentos. Tudo com o objetivo de aumentar a chance de detecção precoce do câncer da próstata, utilizando alguns destes exames já citados (como o exame de sangue e a ecografia da próstata), porém reduzindo a chance de submeter pacientes a investigações desnecessárias.

3. Duração do estudo e número de participantes:

A duração esperada deste estudo é de 02 meses. Está prevista a participação de aproximadamente 750 pacientes distribuídos nas 03 equipes do Serviço de Urologia. Destes, serão selecionados para avaliação apenas os que preencherem determinados critérios de seleção.

4. Procedimentos a serem seguidos:

Você deverá comparecer ao ambulatório de Urologia, na Zona 08 deste hospital, para realizar a primeira avaliação da Quinzena da Próstata (após ter previamente agendado sua consulta). Depois desta primeira consulta, onde lhe serão fornecidos alguns questionários para preenchimento, além de exames físico e laboratorial (coleta de sangue), você será, então, encaminhado para um retorno nas semanas subseqüentes. Após esta segunda consulta, se houver indicação – cujos critérios são aqueles internacionalmente aceitos – você será encaminhado para a realização de uma ecografia da próstata (por via transretal)

com o objetivo principal de se proceder a uma punção biópsia (retirada de mínimos fragmentos, através de uma agulha fina, para avaliação microscópica). Por fim, em seu próximo retorno, dependendo do resultado de sua avaliação urológica, você será (ou não) encaminhado para tratamento.

5. Desconfortos e riscos:

A coleta de sangue para os exames laboratoriais pode causar dor no local da coleta, bem como provocar pequenos hematomas. Em casos raros, uma infecção no local da coleta poderá ocorrer. Em pessoas sensíveis, a coleta por si só, pode causar desmaios e mal-estar, assim como o exame de toque retal. Por fim, o exame de ecografia prostática transretal com biópsia, além de ser um pouco desconfortável apesar do uso de anestésicos locais, pode ocasionar algum pequeno sangramento por via anal e/ou uretral (pelo canal da urina).

6. Confidencialidade dos dados (sigilo):

A menos que requerido judicialmente, apenas o investigador e os médicos envolvidos em seu atendimento, além de você mesmo, terão acesso aos dados confidenciais de seu prontuário médico e dados que o identifiquem pelo nome. Você não será identificado em nenhum relato ou publicação resultante deste estudo. Assinando este consentimento você estará autorizando para estas pessoas o acesso ao seu prontuário médico e aos seus dados.

7. Alternativas de detecção precoce:

As alternativas ao presente método proposto são aquelas já citadas que, inclusive, já lhe foram oferecidas desde o início de sua primeira consulta na “Quinzena da Próstata”; relembando: o escore de sintomas, o toque retal e o exame do PSA.

8. Benefícios aos participantes:

Você poderá detectar precocemente a presença de doenças na sua próstata, inclusive e principalmente, o câncer. Todos os testes laboratoriais, avaliações ecográficas e cuidados médicos requeridos como parte deste estudo não implicarão em nenhum custo para você. Outros pacientes podem vir a se beneficiar dos resultados deste estudo, em especial pela possibilidade de redução das indicações de biópsia da próstata. Você terá disponível em seu prontuário os dados referentes a esta avaliação, em especial, e a todas as outras que porventura venham a ser indicadas e realizadas dentro das rotinas internacionais de investigação de doenças prostáticas.

9. Pessoas para contato:

O investigador e seus auxiliares irão responder a todas as suas dúvidas. Se você tiver dúvidas adicionais, durante o decorrer do estudo, sobre seus direitos como participante da pesquisa, em caso de algum dano relacionado ao estudo ou qualquer outro problema que surgir, você pode contatar Dr. Marcos Dias Ferreira, fone: 9963 0260 ou Prof. Dr. Walter J. Koff, fone: 2101 8286.

10. Participação voluntária:

A sua decisão de participar neste estudo é inteiramente voluntária e a recusa em participar não envolverá nenhuma penalidade ou perda de benefícios aos quais você tenha direito. Além disso, você pode sair do estudo em qualquer momento, sem qualquer penalidade ou perda de benefícios.

11. Consentimento para participação no estudo:

Eu li este termo de consentimento cuidadosamente, entendo e concordo com todos os pontos. Todas as perguntas levantadas foram respondidas satisfatoriamente e minhas dúvidas esclarecidas. Eu recebi uma cópia deste termo de consentimento. Eu compreendo que sou livre para sair do estudo em qualquer momento, sem afetar meu tratamento futuro.

Eu concordo em participar deste estudo.

- paciente ASSINATURA -

- paciente NOME - - INVESTIGADOR -

Porto Alegre,..... de..... de.....
(Preenchimento pelo paciente, de próprio punho).

ANEXO D - Índice de Sintomas de Prostatite Crônica (Chronic Prostatitis Symptoms Index - CPSI)

NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)

Pain or Discomfort

1. In the last week, have you experienced any pain or discomfort in the following areas?

	Yes	No
a. Area between rectum and testicles (perineum)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
b. Testicles	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
c. Tip of the penis (not related to urination)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
d. Below your waist, in your pubic or bladder area	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

2. In the last week, have you experienced:

	Yes	No
a. Pain or burning during urination?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
b. Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

3. How often have you had pain or discomfort in any of these areas over the last week?

0 Never
 1 Rarely
 2 Sometimes
 3 Often
 4 Usually
 5 Always

4. Which number best describes your AVERAGE pain or discomfort on the days that you had it, over the last week?

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
NO PAIN					PAIN AS BAD AS YOU CAN IMAGINE					

Urination

5. How often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating, over the last week?

0 Not at all
 1 Less than 1 time in 5
 2 Less than half the time
 3 About half the time
 4 More than half the time
 5 Almost always

6. How often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating, over the last week?

0 Not at all
 1 Less than 1 time in 5
 2 Less than half the time
 3 About half the time
 4 More than half the time
 5 Almost always

Impact of Symptoms

7. How much have your symptoms kept you from doing the kinds of things you would usually do, over the last week?

0 None
 1 Only a little
 2 Some
 3 A lot

8. How much did you think about your symptoms, over the last week?

0 None
 1 Only a little
 2 Some
 3 A lot

Quality of Life

9. If you were to spend the rest of your life with your symptoms just the way they have been during the last week, how would you feel about that?

0 Delighted
 1 Pleased
 2 Mostly satisfied
 3 Mixed (about equally satisfied and dissatisfied)
 4 Mostly dissatisfied
 5 Unhappy
 6 Terrible

Scoring the NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index Domains

Pain: Total of items 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, and 4 = _____

Urinary Symptoms: Total of items 5 and 6 = _____

Quality of Life Impact: Total of items 7, 8, and 9 = _____

ANEXO E - Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (International Prostatic Symptoms Score - IPSS)

 SERVIÇO DE UROLOGIA ESCORE INTERNACIONAL DE SINTOMAS PROSTÁTICOS	Data: _____ / _____ / _____	Número: _____
---	-----------------------------	---------------

Nome: _____ Prontuário: _____

	nenhuma vez	menos de 1 vez em cada 5	menos que a metade das vezes	cerca da metade das vezes	mais que a metade das vezes	quase sempre
1- No último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga, depois de terminar de urinar?						
2- No último mês, quantas vezes você teve que urinar de novo menos de 2 horas depois de terminar de urinar?						
3- No último mês, quantas vezes você notou que parava e recomeçava várias vezes quando urinava?						
4- No último mês, quantas vezes você notou que foi difícil conter a vontade de urinar?						
5- No último mês, quantas vezes você notou que o jato urinário estava fraco?						
6- No último mês, quantas vezes você teve que se espremer ou forçar para começar a urinar?						

	nenhuma vez	1 vez	2 vezes	3 vezes	4 vezes	5 vezes ou mais
7- No último mês, quantas vezes, em média, você teve que se levantar à noite para urinar?						

	ótimo	muito bem	satisfeito	mais ou menos	insatisfeito	mal	péssimo
1- Se você tivesse que passar o resto da vida urinando como está agora, como é que você se sentiria?							

ANEXO F - Trabalhos oriundos do desenvolvimento desta Tese e apresentados em sessões de Pôsteres ou Temas-Livres

RESUMO – 1

“Implicações do tratamento empírico de pacientes com PSA elevado no diagnóstico pós-intervenção terapêutica”

OBJETIVO

O fato de numerosos estudos estabelecerem uma eventual associação entre PSA elevado e prostatite, tem levado à situação em que muitos pacientes com PSA alterado tenham a hipótese de prostatite crônica freqüentemente considerada e, conseqüentemente, sejam direcionados à opção por tratamento empírico com antibióticos de primeira linha. Propusemos este estudo com vistas a elucidar se esta seria uma opção útil no manejo inicial de uma primeira apresentação de PSA elevado, em especial quanto ao efeito que uma eventual redução do PSA teria sobre o diagnóstico pós-tratamento da presença ou não de CaP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Com um delineamento de Estudo Prospectivo analisamos as variáveis obtidas pelo seguimento de 60 pacientes com PSA igual ou acima de 4,0ng/ml, submetidos linearmente à aplicação de terapêutica antibiótica com levofloxacina, 500 mg/dia, por 28 dias. Todos os pacientes preencheram um questionário padronizado sobre sintomas de prostatite crônica (CPSI-NIH) pré e pós-tratamento, assim como tiveram 2 aferições de PSA no mesmo intervalo. Todos os pacientes foram encaminhados para biópsia prostática por ultra-sonografia transretal. O fator em estudo foi a intervenção antibiótica em PSA elevado e os desfechos foram: a variação do PSA, variação do CPSI e o resultado anatomopatológico. As variáveis estudadas foram: idade, PSA, CPSI e AP. Utilizamos uma análise dos dados paramétricos pelo teste t de Student e dos não-paramétricos pelo teste de Wilcoxon.

RESULTADOS

Obtivemos uma média de 11,7 pontos no CPSI pré e 8,7 pontos no CPSI pós – uma redução considerada significativa neste parâmetro. Ainda que tenhamos observado uma redução significativa também nos valores médios de PSA pré e pós-tratamento, apenas 37,5% dos pacientes que apresentaram elevação do PSA (30,8%) tiveram também elevação do CPSI, demonstrando uma associação muito fraca ($r = 0,03$) entre as duas variáveis. Do total de pacientes com alguma redução de PSA (69,2%) ao menos 22,2% tiveram aumento de sintomas no CPSI. Os coeficientes de variabilidade percentual (CVP) do PSA nos grupos CaP e não-CaP, 11% e 18%, respectivamente, não diferiram de forma significativa ($p=0,33$). A média geral do CVP do PSA neste estudo de intervenção terapêutica foi de 19,9%.

CONCLUSÕES

O tratamento empírico da elevação do PSA, considerando-a como decorrente de provável prostatite subclínica, não demonstra ser fundamentado na realidade estatística uma vez que a eventual redução dos níveis de PSA neste estudo, não se acompanhou da redução dos diagnósticos de neoplasia subseqüentemente.

RESUMO - 2

“A relação do toque retal com a variabilidade do PSA ao longo do tempo”

OBJETIVO

Na avaliação da questão se a diferença entre duas medidas de PSA representa uma verdadeira mudança ou se é devida apenas a uma variação randômica, a possibilidade de determinados diagnósticos clínicos como toque retal (TR) suspeito, tem induzido à primeira hipótese. Propusemos esta análise com vistas a elucidar se o diagnóstico clínico realizado pelo TR influenciaria a variabilidade de medidas repetidas de PSA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Com um delineamento de Estudo Retrospectivo analisamos as variáveis obtidas pela revisão de instrumento de coleta de dados utilizado nos Programas de Rastreamento do nosso serviço durante 6 anos. Os fatores em estudo foram os valores individuais do PSA em 3 momentos, distribuídos, na primeira aferição, por faixas de risco de detecção de câncer de próstata, e o desfecho sendo o resultado do coeficiente de variabilidade percentual (CVP) das mesmas nestas estratificações. A amostra se constituiu de 1305 pacientes com 1 dosagem de PSA (PSA1), 469 pacientes com 2 medidas de PSA (PSA2) e 315 pacientes com 3 aferições (PSA3), todos com intervalo mínimo de 1 ano. As variáveis estudadas foram os valores séricos do antígeno prostático específico (PSA) e os achados do toque retal divididos dicotomicamente em suspeitos ou não-suspeitos de CaP.

RESULTADOS

Encontramos 11,6% dos pacientes PSA1 com TR suspeito. No grupo PSA2 e PSA3 os índices foram, respectivamente, 10,2% e 8,3%. Dos pacientes com TR suspeito, 74,5% apresentaram redução dos valores de PSA na segunda mensuração, enquanto que a mesma redução atingiu somente 56,1% daqueles com TR não-suspeito. Considerando o grupo PSA3, observamos elevação dos valores de PSA da segunda para a terceira aferição em ambos os grupos de TR: 60,7% no suspeito e 66,8% no não-suspeito. Considerando as variações da primeira para a terceira medida, o comportamento do grupo TR suspeito fora o oposto do não-suspeito: redução do PSA em 67,9% e elevação 58,9%, respectivamente. A média do coeficiente de variação no grupo TR suspeito e não-suspeito, entre a 1ª e a 2ª aferições, foi de 57,4% e 26,7%, respectivamente. Quase a mesma diferença foi obtida entre a 1ª e a 3ª dosagens: 66,8% e 29,3%, respectivamente.

CONCLUSÕES

Ainda que se pudesse imaginar a possibilidade de variações randômicas iguais para ambos os grupos de TR, nossas análises demonstraram que existe, de fato, uma tendência de maior variabilidade das medidas de PSA em pacientes com TR considerado suspeito de CaP.

RESUMO - 3

“O comportamento do PSA ao longo do tempo na análise da variabilidade por faixa de apresentação inicial”

OBJETIVO

A utilização de parâmetros de aumento da especificidade do PSA repousa, via de regra, em um simples valor medido para um paciente individual, muito embora estes valores possam ser diferentes para pacientes em diferentes grupos etários, raciais, clínicos... Propusemos esta análise com vistas a elucidar detalhadamente qual o comportamento do PSA, quando observado por faixas de valores dentro de um determinado período de avaliação, e sua conseqüente variabilidade nesta mesma estratificação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Com um delineamento de Estudo Retrospectivo analisamos as variáveis obtidas pela revisão de instrumento de coleta de dados utilizado nos Programas de Rastreamento do nosso serviço durante 6 anos. Os fatores em estudo foram os valores individuais do PSA em 3 momentos, distribuídos, na primeira aferição, por faixas de risco de detecção de câncer de próstata, e o desfecho sendo o resultado do coeficiente de variabilidade percentual (CVP) das mesmas nestas estratificações. A amostra se constituiu de 1305 pacientes com 1 dosagem de PSA (PSA1), 469 pacientes com 2 medidas de PSA (PSA2) e 315 pacientes com 3 aferições (PSA3), todos com intervalo mínimo de 1 ano. As variáveis estudadas foram os valores séricos do antígeno prostático específico (PSA) divididos em 4 faixas por ordem de risco.

RESULTADOS

Encontramos 71,8% dos pacientes com PSA \leq 2,5ng/ml, 13,6% na faixa de 2,5-4,0ng/ml, somente 10,1% na “zona cinza” e apenas 4,4% com valores acima de 10 ng/ml. Verificamos uma redução para menor faixa em 46,7% daqueles na faixa entre 2,5-4,0ng/ml e a mesma redução em 31,9% daqueles entre 4-10ng/ml, apenas considerando uma 2ª. medida. Os coeficientes de variabilidade apresentaram um aumento progressivo em suas médias por faixas de PSA, saindo de 22,8% na menor faixa para até 102% na maior delas (>10 ng/ml). As medianas destes mesmos coeficientes não demonstraram tamanha variação (de 16 a 19%).

CONCLUSÕES

Existe uma redução importante nos valores absolutos de PSA, quando considerados por uma distribuição estratificada, independente da faixa onde se inicia a avaliação. Esta redução, no entanto, pode se dever em certa dimensão à própria variabilidade no comportamento deste marcador. Variabilidade esta que, vista pela média, demonstra uma tendência de aumento progressivo quanto maior a faixa de PSA.

RESUMO - 4

“A influência da faixa etária na variação do PSA de pacientes avaliados anualmente em programa de rastreamento de câncer de próstata”

OBJETIVO

Uma simples medida de um parâmetro determina, por um aumento ou redução dentro de um período definido de tempo, uma cascata de eventos diagnósticos que poderia, pelo conhecimento de critérios de variabilidade, ser considerada desnecessária numa primeira oportunidade. Propusemos este estudo com vistas ao melhor entendimento do comportamento do PSA ao longo do tempo em determinadas faixas etárias, nas quais se promove o rastreamento do câncer de próstata.

MATERIAIS E MÉTODOS

Com um delineamento de Estudo Retrospectivo analisamos as variáveis obtidas pela revisão de instrumento de coleta de dados utilizado nos Programas de Rastreamento do nosso serviço durante 6 anos. Os fatores em estudo foram os valores individuais do PSA em 3 momentos, distribuídos por faixas etárias e o desfecho sendo o resultado do coeficiente de variabilidade percentual (CVP) dos mesmos nestas estratificações. A amostra se constituiu de 1305 pacientes com 1 dosagem de PSA (PSA1), 469 pacientes com 2 medidas de PSA (PSA2) e 315 pacientes com 3 aferições (PSA3), todos com intervalo mínimo de 1 ano. As variáveis estudadas foram: idade – estratificada em 4 faixas etárias – e valores séricos do antígeno prostático específico (PSA).

RESULTADOS

Aqueles com < 50 anos totalizaram 7,3% da casuística inicial (PSA1). Tivemos, na faixa entre 50-60 anos: 43,4%, sendo que 82,5% do total estavam com idade inferior a 70 anos. O maior número dos que tiveram redução de PSA foi observado na faixa de 60-70 anos, do PSA1 para PSA2 (61,3%). Por outro lado, do PSA2 para PSA3, a faixa de < 50 anos foi a que apresentou o maior número de indivíduos com elevação do PSA, 71,9%. Como resultado final, identificamos que a menor média do coeficiente de variabilidade (CVP) foi na faixa de < 50 anos, entre PSA1-PSA2, 19%; enquanto a maior variação foi verificada na faixa de 60-70 anos, entre PSA1-PSA3, 40,2%. As medianas foram respectivamente 14,4 e 22,8%.

CONCLUSÕES

Existe uma importante tendência dos valores de PSA apresentarem uma redução da 1^a. para a 2^a. medida, independente da faixa etária. Por outro lado, inverte-se esta tendência quando da 2^a. para a 3^a. aferições. A faixa etária mais jovem (< 50 anos) apresenta menor variabilidade nos valores médios de PSA obtidos com o intervalo de tempo de no mínimo 1 ano.

RESUMO - 5

“Avaliação da variabilidade anual do PSA em pacientes submetidos a rastreamento de câncer de próstata”

OBJETIVO

Como as flutuações da dosagem sérica do PSA total em um estudo de rastreamento poderiam determinar, na primeira aferição, um índice possivelmente considerável de valores alterados que não se sustentariam em medições seqüenciais e que, portanto, invalidariam a utilização de dosagem isolada como critério de seqüenciamento diagnóstico para determinações mais invasivas, nos propusemos a avaliar a variabilidade anual do PSA em um programa de rastreamento de câncer de próstata (CaP).

MATERIAIS E MÉTODOS

Com um delineamento de Estudo Retrospectivo analisamos as variáveis obtidas pela revisão de instrumento de coleta de dados utilizado nos Programas de Rastreamento do nosso serviço durante 6 anos; com fator em estudo sendo o valor individual do PSA e o desfecho sendo o resultado do coeficiente de variabilidade percentual (CVP) do mesmo em suas diversas apresentações/estratificações. A amostra se constituiu de 1305 pacientes com 1 dosagem de PSA (PSA1), 469 pacientes com 2 medidas de PSA (PSA2) e 315 pacientes com 3 aferições (PSA3), todos com intervalo mínimo de 1 ano. As variáveis estudadas foram: idade; etnia; história familiar de neoplasia de próstata e/ou mama; escore de sintomas prostáticos (IPSS); achados no toque retal e valores séricos do antígeno prostático específico (PSA).

RESULTADOS

A média de idade foi de 62 anos. Já as considerações quanto ao histórico familiar de neoplasia maligna de próstata e/ou mama atingiu a freqüência de 19% do total. A avaliação dos dados referentes ao IPSS demonstrou que 53% dos que preencheram este instrumento foram classificados como portadores de sintomas de leve intensidade. Ao exame físico, encontramos o percentual de 16% do total de pacientes com TR classificado como suspeito de malignidade. Quanto ao PSA, as médias foram: 3,09 na primeira medida; 2,01 na 2ª. aferição e 2,16 na 3ª. Em relação ao intervalo entre as aferições, verificamos que 86,4% dos pacientes realizaram a 2ª. medida com 1 ano de interstício, sendo que 58,1% deles apresentaram reduções de valores de PSA em comparação com a 1ª. dosagem, enquanto 40% tiveram elevação e 1,9% permaneceram com as mesmas dosagens. Da 2ª. para a 3ª. medida observou-se a redução dos valores em 30,3% dos casos, enquanto 66,6% demonstravam elevação dos mesmos. Como resultado final, identificamos uma média do coeficiente de variabilidade (CVP) de 30,2% entre a 1ª. e a 2ª. dosagem e de 23,3% entre a 2ª. e a 3ª. aferições. As medianas foram respectivamente 16,9 e 16,7%. Por testes paramétricos e não-paramétricos constatamos que houve variações significativas entre 1ª. e 2ª. medida e entre 1ª. e 3ª. aferições. No entanto, a análise de variância (ANOVA) nos permite afirmar que, para os dados de intervalo PSA1-PSA2, não existe uma relação linear entre a variabilidade do PSA e o intervalo (em anos) entre as coletas.

CONCLUSÕES

Existe uma importante variabilidade nos valores médios de PSA obtidos com o intervalo de tempo de, no mínimo, 1 ano. Ainda que se observe um evidente aumento no coeficiente de variabilidade percentual quanto maior for o intervalo entre as medidas, nem sempre isto se traduzirá numa clara relação linear entre a variabilidade do PSA e o intervalo em anos, entre as coletas.

RESUMO - 6**"Eficácia do tratamento empírico da prostatite crônica na redução do PSA em pacientes com PSA > 4,0ng/ml"****OBJETIVO:**

Determinar a eficácia do tratamento empírico da prostatite crônica na redução do PSA em pacientes com PSA > 4ng/mL

MATERIAL E MÉTODOS:

Estudo prospectivo. Os critérios de inclusão foram: idade acima de 40 anos, PSA >4ng/mL, biópsias prostáticas negativas ou ausência de biópsias prévias. Os pacientes foram submetidos a um tratamento com Levofloxacina 500mg 1 x dia, por 28 dias. Em até 10 dias após o tratamento foi realizada nova medida do PSA.

RESULTADOS:

A idade média foi de 68,7 anos (48-84). A média do 1º PSA foi 7,73 ng/mL, e a média do 2º PSA 6,61 ng/mL, apresentando uma redução de 1,11 ng/mL ($p < 0,0001$). Ao estratificarmos o PSA por grupos de risco: de 4 - 10ng/mL e >10ng/mL, observamos significância na sua redução em ambos os grupos. De 4 a 10ng/mL houve redução de 0,70 ng/mL ($p = 0,003$). Nesse grupo, 12 pacientes tiveram seu PSA reduzido para um valor inferior a 4ng/mL. No grupo com PSA >10, houve queda de 2,73 ng/mL ($p = 0,022$). Desses, 4 pacientes mudaram para a faixa de PSA compreendida entre 4-10 ng/mL.

CONCLUSÕES:

O tratamento empírico para a prostatite crônica, em pacientes com PSA >4 ng/mL, pode reduzir os seus valores absolutos, sendo capaz de mudar a faixa de risco da probabilidade de identificar câncer de próstata.