



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

MARCIA CRISTINA DUARTE SANTOS

O CANCRO DA PRÓSTATA E A CONTROVÉRSIA DO DOSEAMENTO DO PSA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:

DR. HERNÂNI POMBAS CANIÇO

MAIO DE 2012

ÍNDICE GERAL

• Índice Geral	1
• Índice de Quadros	3
• Índice de Figuras.....	4
• Lista de Acrónimos	5
• Resumo	6
• Palavras - Chave	6
• Abstract	7
• Key Words	7
• Introdução	8
• Objectivos.....	9
• Metodologia da Pesquisa	10
• Factores de Risco	11
• Formas de apresentação.....	12
• Classificação.....	12
• Rastreio	15
• Antígeno Específico daPróstata.....	18
• Papel do PSA no rastreio do cancro da próstata	23
○ Desvantagens no doseamento do PSA	25
○ Vantagens no doseamento do PSA.....	26
○ Vigilância activa.....	27
○ Decisão Partilhada	29
○ Relação Médico-Doente.....	29
○ Em Portugal.....	31
• Conclusão.....	33

- **Referências Bibliográficas..... 36**
- **Agradecimentos.....40**

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO 1: Taxas ajustadas à idade.....	8
QUADRO 2: História Familiar e Risco de CaP.....	11
QUADRO 3: Classificação TNM do cancro da próstata.....	12
QUADRO 4: Características dos Scores de Gleason.....	14
QUADRO 5: Prognóstico do cancro da próstata.....	15
QUADRO 6: Critérios para um rastreio eficaz.....	16
QUADRO 7: Doenças que apresentam elevação do PSA sérico.....	18
QUADRO 8: Risco de cancro da próstata em relação a níveis baixos de PSA.....	19
QUADRO 9: Estratégias para aumentar a especificidade do teste do PSA.....	19
QUADRO 10: PSA ajustado à idade.....	20
QUADRO 11: Estudos randomizados recentes sobre o rastreio do CaP.....	24
QUADRO 12: Critérios para a vigilância activa.....	27
QUADRO 13: Recomendações clínicas do rastreio do CaP, baseadas na Evidência.....	32
QUADRO 14: Recomendações para cada nível de risco.....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Diferentes graus de Gleason (1-5) - aspectos histológicos.....	14
FIGURA 2: Toque rectal, PSA, ecografia transrectal – sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo	16
FIGURA 3: Risco de CaP em dois grupos etários com base no PSA livre como % do total do PSA.....	21

LISTA DE ACRÓNIMOS

AMACR – Alpha-Methylacyl-CoA Racemase

CaP – Cancro da Próstata

CI – Consentimento Informado

DGS – Direção Geral de Saúde

ERG – Ets Related Gene

ERSPC – European Randomised Study of screening for Prostate Cancer

GOLPH2 – Golgi Phosphoprotein 2

HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata

NNS – Number needed to screen

NNT – Number needed to treat

PCA3 – Prostate Cancer Antigen 3

PLCO – Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary

PSA – Antígeno Específico da Próstata

PSAD – PSA antes do diagnóstico, dividido pelo volume prostático (medido através da ecografia transrectal)

SPINK1 – Serine Peptidase Inhibitor Kazal-type 1

TFF3 – Trefoil Factor 3

TMPRSS2 – Transmembrane Protease Serine 2

TNM – Tumor Node Metastasis

TR – Toque rectal

UICC – União International Contra o Cancro

USPSTF – US Preventive Services Task Force

VA – Vigilância activa

RESUMO

O Cancro da Próstata é o terceiro cancro mais frequente, no sexo masculino, depois do carcinoma do pulmão e do carcinoma colo-rectal. É um cancro de desenvolvimento lento e dessa forma assintomático durante muito tempo. No entanto, uma vez que as células cancerígenas se multiplicam no interior da próstata durante esse tempo, podem atingir rapidamente um estado de doença clinicamente significativa.

Qualquer rastreio deve conduzir a melhoria na evolução da doença e a diminuição da taxa de mortalidade. Nesse sentido, estudos recentes têm questionado o valor do doseamento do antígeno específico da próstata no rastreio do Cancro da Próstata. O debate sobre a utilidade deste rastreio prende-se com a falta de especificidade, sensibilidade e a dificuldade em distinguir as formas indolentes de carcinoma das formas clinicamente significativas.

O importante papel deste teste rápido no diagnóstico precoce do cancro da próstata é evidente, no entanto, o principal problema reside no risco elevado de sobrediagnóstico com o consequente sobretratamento, acarretando custos desnecessários e ansiedade para o paciente.

Ainda não foram definidos os valores-base para os níveis plasmáticos de antígeno específico da Próstata que garantam somente a detecção de formas clinicamente significativas.

Cabe assim ao Médico de Família informar o seu paciente sobre as vantagens e desvantagens do uso do doseamento do antígeno específico da próstata como forma de rastreio.

PALAVRAS - CHAVE

Rastreio, carcinoma da próstata, antígeno específico da próstata, custo-benefício

ABSTRACT

Prostate cancer is the third most frequent type of cancer after lung cancer and colorectal cancer in men. It is a slow progressing type of cancer and for this reason it stays asymptomatic for a long period of time. However, once the cancer cells start to multiply inside the prostate, the cancer very rapidly reaches a clinically significant level.

Every screening test needs to lead to an improvement of the disease progress as well as to a decline of the mortality as the result of the disease. For this reason, recent studies have questioned the involvement of the use of prostate-specific antigen in the screening for prostate cancer. At the heart of the debate about the usefulness of this screening test is the lack of specificity, sensitivity as well as the difficulty in distinguishing indolent forms of cancer from clinically significant ones.

It is evident that early cancer screening with a positive outcome leads to an early cancer diagnosis, however, there is also an elevated risk of over-diagnosis and over-treatment, leading both to unnecessary expenses and a greater anxiety in the patient.

The exact prostate-specific antigen threshold, guaranteeing an exclusive detection of clinically significant prostate cancer forms, has yet to be determined.

For this reason, it is crucial that the house doctor is able to inform the patient about the advantages and disadvantages of the prostate-specific antigen dosage as a screening test for prostate cancer.

KEY WORDS

Prostate cancer screening, Prostatic Neoplasms, Prostate-specific antigen, early detection, cost-benefit

INTRODUÇÃO

Antes de 1985, o cancro da Próstata (CaP) era na maioria dos casos, diagnosticado já numa fase localmente avançada ou metastática. Nesse momento, o tratamento já só podia ser paliativo. Desde essa data, o diagnóstico faz-se, mais frequentemente, numa fase onde o cancro ainda está limitado à glândula, isto, devido a um triplo progresso [5]:

- melhoria dos métodos de imagem
- entrada do doseamento do antígeno específico da Próstata (PSA)
- melhor informação dos pacientes

O CaP é um dos tumores malignos mais diagnosticado nos países industrializados. [10] Constitui a terceira causa de mortalidade por cancro, no sexo masculino, depois do carcinoma do pulmão e do carcinoma colo-rectal. [14]

A incidência do CaP cresceu com o envelhecimento da população, sendo esta doença mais frequente depois dos 60 anos. [10] Pode no entanto ser, ocasionalmente, detectado em homens com idades mais precoces, por volta dos 40 anos. Este aumento na incidência deve-se também à larga utilização dos níveis séricos de PSA como forma de rastreio. [14]

O cancro da próstata tem variações étnicas importantes. Uma incidência mais baixa é observada nas populações chinesas e sudeste asiáticas, enquanto a frequência é francamente mais elevada nos afro-americanos. (Quadro 1)

Taxas ajustadas à idade, 2005-2009						
Idade ao diagnóstico/ Morte	SEER Incidência			U.S. Mortalidade		
	Todas as raças	Caucasianos	Negros	Todas as raças	Caucasianos	Negros
Todas as idades	154.8	146.9	236.0	23.6	21.7	53.1
< 65anos	59.1	55.4	106.0	1.8	1.5	4.8
≥65	816.4	779.7	1,134.1	174.2	161.4	386.9
Todas as idades (IARC world std)	106.1	100.7	168.3	10.2	9.3	24.0

Quadro 1: Taxas ajustadas à idade; National Cancer Institute. November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012.

OBJECTIVOS

Os objectivos gerais deste trabalho foram:

- Revisão dos dados epidemiológicos referentes ao cancro da próstata;
- Identificação dos factores que determinam o risco de cancro da próstata;
- Promoção de Atitudes na prevenção do cancro da próstata

Os objectivos específicos foram:

- Classificação do CaP e suas formas de apresentação;
- Definição de exame de rastreio;
- Caracterização do PSA, de acordo com as suas vantagens e limitações no rastreio do CaP e as estratégias para aumentar sua especificidade;
- Validação da VA como alternativa viável para evitar tratamentos excessivos;
- Abordagem da relação médico/paciente como contributo ao consentimento informado e à ponderação sobre a realização (ou não) do PSA.

METODOLOGIA DA PESQUISA

Efectou-se-se a uma pesquisa bibliográfica, na base de dados da Medline/Pubmed, com as palavras-chave: “prostate neoplasms”, “early detection” e “prostate-specific antigen”, incluindo artigos de revisão, em língua inglesa e francesa, publicados entre 2004 e 2012.

FACTORES DE RISCO

Os factores que determinam o risco de desenvolver CaP ainda não são bem conhecidos, no entanto, alguns já foram bem identificados.[15]

Os *factores não modificáveis* são:1) **Idade avançada** - de facto, o risco aumenta de ano para ano depois dos 50 anos, sendo quase ausente antes dos 40 anos. 2) **Etnicidade** - a frequência mais elevada de CaP nos afro-americanos sugere factores ambientais predisponentes, assim como possivelmente factores genéticos e sócio-económicos. 3)

História familiar de Cancro da Próstata - homens, com familiares em primeiro grau portadores de carcinoma, têm entre 2,1 e 2,8% maior risco de desenvolver CaP. (Quadro 2)

4) **Factores genéticos** - mutação dos genes BRCA1 e BRCA2. 5) **Hipertrofia Benigna da Próstata** – o mais provável é que não aumente o risco de CaP, mas a probabilidade do cancro ser diagnosticado.

História Familiar e Risco de CaP		
História Familiar	Risco Relativo	Risco Absoluto
Nenhuma	1	8
Pai ou irmão	2	15
Pai ou irmão afectado <60anos	3	20
CaP hereditário	5	35-45

Quadro 2: História Familiar e Risco de CaP, Revista da AMRIGS, 2010.[8]

Os *factores modificáveis* são:1) **Hiperestimulação androgénica** – o CaP é um cancro hormonodependente. Os andrógenos são necessários para o desenvolvimento do cancro e sua proliferação. Por isso, pacientes que tomam andrógenos para distúrbios da ereção têm maior risco de desenvolver CaP. Mas o papel dos andrógenos como agente causal ainda é debatido. Além disso, sua taxa não é maior em pacientes com CaP do que na população geral. 2) **Dieta hiperlipídica** – Dietas ricas em carne vermelha ou gordura animal podem aumentar o risco

de desenvolver CaP. Assim, existe uma correlação entre o risco de CaP e obesidade ou colesterol elevado. Por outro lado, o consumo de peixe e marisco, como o de licopeno, presente no tomate, parecem ter um efeito protector. 3) **Exposição ocupacional a cádmio.**

FORMAS DE APRESENTAÇÃO

Inicialmente o cancro apresenta-se como uma **forma latente**, que varia entre os indivíduos e que corresponde a pequenos focos tumorais de baixo grau e com crescimento lento. Segue-se, a **forma clinicamente significativa** em que os sintomas da doença aparecem.[14]

CLASSIFICAÇÃO

A **classificação TMN 2002** da União International Contra o Cancro (UICC), é utilizada para o estadiamento do CaP (Quadro 3). [16]

Tumor - Gânglio - Metástase (TNM) classificação do cancro da próstata
T - Tumor primário
TX - Tumor primário não avaliável
T0 - Sem evidência de tumor primário
T1 - Tumor clinicamente imperceptível, não palpável ou visível através de imagem
T1a - Tumor por achado histológico incidental em 5% ou menos do tecido ressecado
T1b - Tumor por achado histológico incidental em mais do que 5% do tecido ressecado
T1c - Tumor identificado por biópsia com agulha (ex. devido a nível elevado de PSA)
T2 - Tumor limitado à próstata
T2a - Tumor afecta metade de um lóbulo ou menos
T2b - Tumor afecta mais de metade de um lóbulo,mas não ambos os lóbulos
T2c - Tumor afecta ambos os lóbulos
T3 - Tumor invade para lá da cápsula prostática
T3a - Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b - Tumor estende-se à(s) vesícula(s) seminal(is)
T4 - Tumor fixa-se ou invade as estruturas adjacentes que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, recto, músculo levantador do ânus e/ou parede pélvica

N - Gânglios linfáticos regionais
NX - Gânglios linfáticos regionais não avaliáveis N0 - Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais N1 - Metástases nos gânglios linfáticos regionais
M - Metástases à distância
MX - Metástases à distância não avaliáveis M0 - Sem metástases à distância M1 - Metástase à distância M1a - Gânglio(s) linfático(s) não regional (is) M1b - Osso(s) M1c - Outra(s) localização(ões)

Quadro 3: Classificação TNM da UICC, 2002

O sistema de **classificação de Gleason**, também conhecido por **Score de Gleason**, é uma pontuação dada a um CaP baseada na sua aparência microscópica. Tem duplo mérito, por um lado toma em consideração e expressa a diversidade morfológica do CaP, por outro lado tem valor prognóstico. Para determinar o score de Gleason, uma peça de tecido prostático deve ser obtida por meio de biópsia. Apenas são retidas anomalias arquiteturais, sem avaliação de anomalias citológicas.

Este sistema descreve padrões de crescimento tumoral (grau 1-5), sendo o grau 1 o padrão de crescimento menos agressivo (bem diferenciado) e o grau 5 o padrão mais agressivo (pouco diferenciado) (Quadro 4). O score final de Gleason é obtido somando os dois padrões mais comuns. O primeiro chamado de grau primário, representa a maior parte do tumor (deve ser maior que 50% do padrão total observado). O segundo, grau secundário, está relacionado com a minoria do tumor (deve ser menos de 50% mas no mínimo 5% do padrão total do cancro observado). [16]

Recentemente, foi introduzido o grau terciário, para ter em conta a heterogenicidade do cancro. Se o cancro tiver um grau 4 ou 5, mesmo se for pouco representado (< 5% do cancro), este deve ser considerado com os dois outros graus. [15]

Padrões de crescimento tumoral – scores de Gleason:

- **Grau 1** – A próstata cancerosa tem tecido parecido ao tecido normal. As glândulas são pequenas, bem formadas e muito próximas.
- **Grau 2** – O tecido ainda possui glândulas bem formadas, mas são maiores e possuem mais tecido entre cada uma.
- **Grau 3** – O tecido ainda possui glândulas reconhecíveis, mas as células são mais escuras. Algumas destas células deixaram as glândulas e estão a começar a invadir o tecido circundante.
- **Grau 4** – O tecido possui poucas glândulas reconhecíveis. Muitas células estão a invadir o tecido circundante.
- **Grau 5** – O tecido não possui glândulas reconhecíveis.

Quadro 4: Características dos scores de Gleason, Gleason DF., 1977. [11]

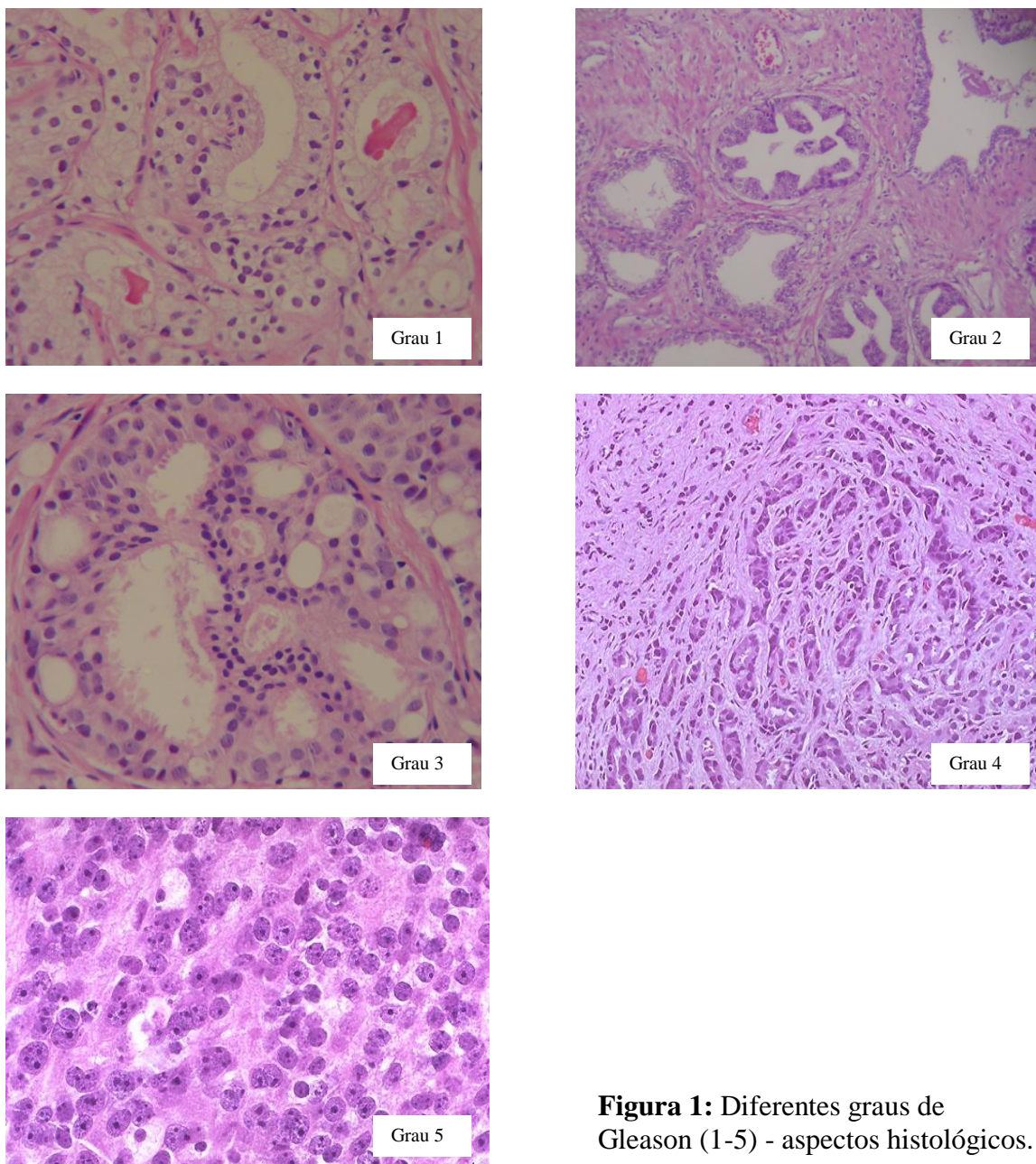


Figura 1: Diferentes graus de Gleason (1-5) - aspectos histológicos.

A classificação TNM, o escore de Gleason assim como o valor do PSA permitem estabelecer o prognóstico do CaP.

Bom prognóstico	Cancro classificado: $\leq T_{2a}$ PSA < 10 ng/ml Score de Gleason ≤ 6
Prognóstico intermédio	Cancro classificado: $T_{2b/c}$ PSA de 10 a 20 ng/ml Score de Gleason = 7
Mau prognóstico	Cancro classificado: T_3 PSA > 20 ng/ml Score de Gleason ≥ 8

Quadro 5: Prognóstico do cancro da próstata, **D'Amico** et al, 2004

RASTREIO

O rastreio do cancro da próstata consiste em detectar formas precoces da doença, em indivíduos assintomáticos. O objectivo é reduzir a morbi-mortalidade, alcançando melhoria do prognóstico da doença em causa, com a instituição mais precoce de tratamentos apropriados que conduzam à cura. [14]

No entanto, não existe nenhum exame ou análise simples que possa ser utilizado de forma fiável, por si só, para detectar o CaP localizado. A prática clínica mostrou que a combinação do toque rectal (TR), os níveis séricos do antígeno específico da próstata (PSA) e a ecografia transrectal da glândula da próstata, aumentam a percentagem de detecção, porque os três meios são baseados em aspectos diferentes do volume tumoral (Figura 2). [7]

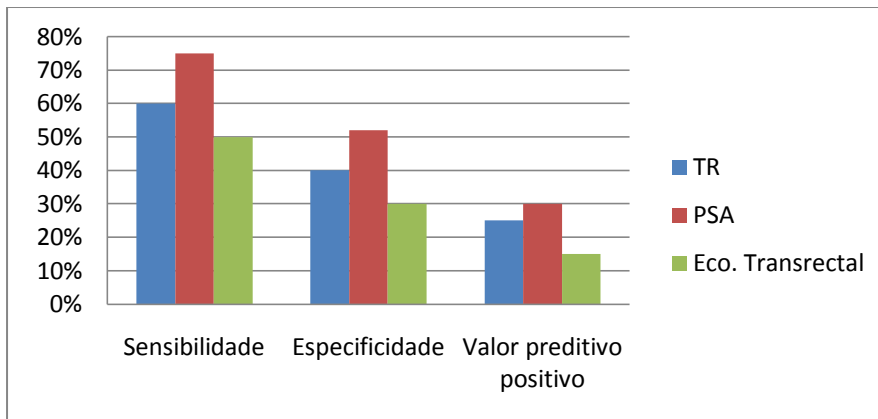


Figura 2: Toque rectal, PSA, ecografia transrectal – sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo. Monteiro H., 2000

O exame de rastreio utilizado deve ser simples, sensível, específico, ter bom rendimento quantitativo e qualitativo e ser economicamente aceitável.[25]

Um rastreio deve obedecer a uma série de critérios que se devem basear nas características da doença, na eficácia da terapêutica disponível, e nas características do exame de rastreio e da população rastreada.

Critérios para um rastreio eficaz
<ul style="list-style-type: none"> • A doença deve ser reconhecida como um problema de saúde importante. • Um tratamento eficaz deve estar disponível. • Deve dispor-se de meios de diagnóstico. • A doença latente deve poder ser identificada. • Deve existir um método de rastreio eficaz, fiável e facilmente aplicável. • Aceitação pela população a rastrear. • O tratamento deve ter um impacto favorável no prognóstico. • Relação custo/benefício aceitável. • Garantia de continuidade do rastreio. • Redução da mortalidade/morbilidade da doença.

Quadro 6: Critérios para um rastreio eficaz; Wilson e Junger 1986. [7]

Contudo, a detecção precoce da doença, pode resultar no sobrediagnóstico de cancros clinicamente indolentes, resultando em sobretratamento e acarretando assim iatrogenia e custos desnecessários. [13]

Discute-se, se será recomendável e prudente um rastreio generalizado ou, pelo contrário, preferível um rastreio limitado que pondere os riscos/benefícios numa base individual e tendo em conta a opção de cada indivíduo em querer ou não ser submetido ao rastreio.

ANITGÊNIO ESPECÍFICO DA PRÓSTATA

A determinação dos níveis séricos do PSA revolucionou o diagnóstico do CaP.

O PSA é uma glicoproteína de cadeia simples com um peso molecular de 34000 dalton, produzida quase exclusivamente pelas células do epitélio ductal da próstata. Encontra-se normalmente no líquido seminal e tem como função a liquefacção do ejaculado. É igualmente secretado no sangue por difusão através do estroma prostático, onde a sua semi-vida é de 2,2 dias.[7]

O PSA é específico da próstata mas não do cancro da próstata. Sabe-se que as concentrações séricas de PSA podem elevar-se em diversas doenças prostáticas e em situações distintas (Quadro 7). [18]

Doenças que apresentam elevação do PSA sérico	
Comprovadas	Discutidas
<ul style="list-style-type: none">• Cancro da próstata• HBP• Prostatites• Isquémias, enfartes prostáticos• Manipulação (biópsias prostáticas, ressecções transuretrais, cistoscopias)• Uso de medicações (inibidores da 5α, antiandrogénicos)	<ul style="list-style-type: none">• Toque rectal• Ejaculação• Exercícios intensos (ciclismo)• Neoplasia prostática intra-epitelial (PIN)

Quadro 7:Doenças que apresentam elevação do PSA sérico; Câncer de Próstata: Marcadores Tumorais – Sociedade Brasileira de Urologia, 2006 [25] (adaptado)

Está bem documentado na literatura que o tamanho da próstata aumenta com a idade e que, conseqüentemente, também aumenta o nível de PSA plasmático. [29] Cerca de 75% de valores positivos de PSA, são falsos positivos. [24]

Por outro lado, nem todos os homens com cancro da próstata vão apresentar níveis elevados de PSA no sangue.

Um nível de limiar de PSA que indique um risco mais alto de CaP tem ainda de ser definido (Quadro 8).[15]

Risco de cancro da próstata em relação a níveis baixos de PSA	
Nível de PSA (ng/ml)	Risco de CaP (%)
0---0.5	6.6
0.6---1	10.1
1.1---2	17.0
2.1---3	23.9
3.1---4	26.9

Quadro 8: Risco de cancro da próstata em relação a níveis baixos de PSA; Actas Urol Esp. 2011. [15]

Actualmente, o valor de corte aceite para o PSA total corresponde a 4 ng/ml. O problema inerente à diminuição desse valor de corte prende-se com a falta de especificidade do teste.

Para otimizar a eficácia do PSA como teste diagnóstico, em especial para valores na faixa de 4-10 ng/ml, várias estratégias foram propostas, sempre visando aumentar a especificidade do teste, e evitar biópsias desnecessárias (Quadro 9).[23];[25]

Estratégias para aumentar a especificidade do teste do PSA
<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade do PSA • Densidade do PSA • PSA ajustado à idade • Redução do ponto de corte do PSA • Determinação da fracção livre/total do PSA • Monitorização do tratamento

Quadro 9: Estratégias para aumentar a especificidade do teste do PSA; Câncer de Próstata: Marcadores Tumorais – Sociedade Brasileira de Urologia, 2006 [25]

Velocidade do PSA – (alteração do PSA ao longo do tempo) É favorável a CaP para incrementos acima de 0,75 ng/ml/ano.

Densidade do PSA – (valor do PSA/volume próstatico medido por ecografia transrectal) É favorável a CaP para valores acima de 0.12 ng/ml/cc. Poderá ser útil na investigação dos casos de HBP.

PSA ajustado à idade – É baseado no aumento dos níveis de PSA com a idade, o que levaria ao uso de um valor de corte mais baixo para homens mais jovens e outro mais elevado para homens mais velhos (Quadro 10).

PSA ajustado à idade	
Idade (anos)	PSA Sérico (ng/ml)
40 – 49	2,5
50 – 59	3,5
60 – 69	4,5
70 – 79	6,5

Quadro 10: PSA ajustado à idade; Marcadores Tumorais – Sociedade Brasileira de Urologia, 2006 [25]

Redução do ponto de corte do PSA - Embora o valor de corte consensual para indicação de biópsia seja 4,0 ng/ml, estudos recentes sugerem que em pacientes mais jovens, com próstatas pequenas e sem prostatite, a biópsia pode ser considerada com valores de PSA acima de 2,5 ng/ml. [28]

Determinação da fração livre/total do PSA - O PSA existe no plasma sob três formas moleculares principais: PSA livre, PSA conjugado à α -1 antitripsina e PSA conjugado à α -2-macroglobulina. O PSA relacionado com a HBP está presente no plasma na forma livre, enquanto os pacientes com CaP apresentam o PSA complexado à α -1 antitripsina e α -2-macroglobulina. A percentagem de PSA livre, calculada pela fórmula (concentração de PSA livre/concentração de PSA total) x100, permite distinguir as duas situações clínicas, evitando assim a realização de biópsias desnecessárias. No entanto ainda não estão definidos os valores de corte para o PSA total nem para a percentagem de PSA livre. [2]

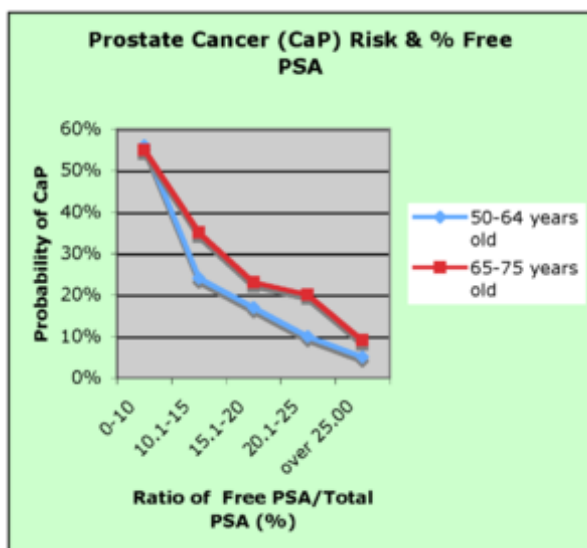


Figura 3: Risco de CaP em dois grupos etários com base no PSA livre como % do total do PSA, JAMA 1998.[4]

Monitorização do tratamento - O PSA é fundamental no acompanhamento dos tratamentos instituídos para o CaP. Um mês após uma prostatectomia radical, os níveis séricos de PSA devem tornar-se indetectáveis. Níveis mínimos de PSA podem ser produzidos por tecido extraprostático (ex.: glândulas periuretrais), ou por tecido prostático benigno remanescente junto às margens, sendo que a definição de recidiva bioquímica pode variar segundo diferentes autores, desde níveis indetectáveis até 0,4 ng/ml. Também após radioterapia ou tratamentos hormonais, o PSA tende a sofrer uma redução drástica e elevações do seu nível sérico significam progressão.[22]

Em contraste a este marcador sérico, existe um novo marcador urinário, o “**prostate cancer antigen 3**” (PCA3). É medido no sedimento urinário, obtido logo após uma massagem prostática. A sua determinação serve de suplemento para as actuais ferramentas de diagnóstico no CaP, tendo em conta a sua especificidade, e ajuda a reduzir a incerteza, fornecendo um resultado mais preciso. [15]

Assim, pacientes com resultados negativos numa primeira série de biópsias, e que mantêm um PSA aumentado ou a progredir, poderam beneficiar do PCA3. Sabe-se também,

que quanto maior for o valor de PCA3, maior o risco de diagnosticar um cancro agressivo. A grande desvantagem deste teste, é o seu custo elevado (cerca de 300 euros) que não são comparticipados.[15]

Outros marcadores urinários estão a ser avaliados, tais como: TMPRSS2:ERG, GOLPH2, SPINK1, AMACR, TFF3 e ERG. Individualmente, estes marcadores são superiores ao PSA ou ao PCA3, mas é possível combinar o resultado de múltiplos marcadores para melhorar as especificidades. Actualmente, estes testes permanecem ainda numa fase experimental. [17]

PAPEL DO PSA NO RASTREIO DO CANCRO DA PRÓSTATA

O PSA é hoje considerado o “gold standard” no rastreio do CaP. Apesar da sua utilidade na detecção precoce assim como na monitorização do carcinoma, o seu uso generalizado em programas de rastreio continua em aceso debate. Por isso, é imperioso otimizar a sua utilização, de modo que os resultados obtidos sejam válidos. [14]

Para avaliar a eficácia do PSA no rastreio do CaP, dois grandes estudos randomizados foram publicados: nos Estados Unidos o *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary* (PLCO) e na Europa o *European Randomised Study of screening for Prostate Cancer* (ERSPC).

O PLCO envolveu 77 mil homens com idade entre 55 e 74 anos, que foram divididos em dois grupos. O grupo rastreado foi sujeito anualmente a um doseamento de PSA e toque rectal, e o grupo de controlo recebeu os cuidados habituais. Após 7 anos de seguimento, não foi encontrada nenhuma diferença significativa na mortalidade por CaP, tanto no grupo rastreado como no grupo de controlo. É importante realçar, que mais de 52% dos homens do grupo de controlo tiveram >1 doseamento de PSA durante o período em que decorreu o estudo, o que diminui a capacidade de avaliar os verdadeiros benefícios do rastreio.

[13];[14];[15];[19];[24];[26]

O ERSPC incluiu um total de 182 mil homens entre 50 e 74 anos de idade. Foram aleatoriamente designados para um grupo com doseamento de PSA todos os 4 anos, ou para um grupo de contolo não rastreado. Este estudo concluiu, após 8,8 anos de seguimento, que os pacientes submetidos a rastreio tinham uma redução de pelo menos 20% na mortalidade por CaP, sendo que a redução do risco absoluto foi de apenas 0,71 mortes por 1000 homens. No entanto, foi associado a um risco elevado de sobrediagnóstico e conseqente sobretratamento. [13];[14];[15];[19];[24];[26]

Após o estudo ERSPC, outro estudo randomizado, o *Göteborg Sweden Trial*, foi publicado em Agosto de 2010. Um total de 20 mil homens foram randomizados numa relação de 1:1 com rastreio de PSA a cada 2 anos versus sem rastreio. Curiosamente, os dados da coorte de pacientes neste estudo foram parte dos resultados relatados no estudo ERSPC. Diferiu apenas nos seguintes componentes: população mais jovem, intervalo de rastreio mais curto, menor taxa de doseamento do PSA antes da entrada, menor taxa de contaminação no grupo de controlo e maior tempo de follow-up (média de 14 anos). No final, este estudo demonstrou haver benefícios com o rastreio do CaP, comparado aos estudos PLCO e ERSPC. [13]; [19]

Recentes estudos randomizados sobre o rastreio do Cancro da Próstata			
Estudo	Métodos e Materiais	Resumo dos resultados	Pontos fortes e fracos
ERSPC	<ul style="list-style-type: none"> - 182 mil homens com idades entre 50-74 anos - 7 países europeus PSA todos os 4 anos vs sem PSA - 82% no grupo rastreado com >1 PSA 	<ul style="list-style-type: none"> - 8.8 anos de <i>follow-up</i> - Redução do risco relativo de 20% - 41% de redução na incidência de doença metastática - <i>rate ratio</i> ajustado de morte por CaP 0.8 - NNS= 1410 e NNT= 48 	<ul style="list-style-type: none"> - Diferentes <i>cut-offs</i> de PSA para justificar biópsia - Tempo curto de <i>follow-up</i>: se dados extrapolados para apenas 12 anos, então NNT= 503 e NNS= 18
PLCO	<ul style="list-style-type: none"> - 77 mil homens - 10 instituições nos E.U. - PSA anual durante 6 anos e TR todos os 4 anos vs sem rastreio - 86% de taxa de adesão no grupo rastreado 	<ul style="list-style-type: none"> - 7 anos de <i>follow-up</i> - Incidência de CaP 116 por 10000 pessoas-ano no grupo rastreado vs 95 no grupo de controlo - sem diferença no risco de mortalidade entre os grupos 	<ul style="list-style-type: none"> - Randomização não verdadeira: 52% do grupo controlo tiveram um PSA e 44% de homens antes da randomização tinham PSA - <i>Cut-off</i> de PSA de 4 ng/ml - Tempo curto de <i>follow-up</i>

Göteborg	<ul style="list-style-type: none"> - 20 mil homens suecos - PSA todos os 2 anos vs sem rastreio - 76% de taxa de adesão 	<ul style="list-style-type: none"> - Média de 14 anos de <i>follow-up</i> - 58% de diagnósticos de CaP a mais e 44% de mortes por CaP a menos, no grupo rastreado - NNS= 293 e NNT= 12 	<ul style="list-style-type: none"> - População mais jovem - Intervalo de rastreio mais curto - Menor taxa de contaminação - Maior tempo de <i>follow-up</i> do que ERSPC (14 anos vs 9 anos) - <i>Subset</i> do estudo ERSPC
-----------------	--	---	---

QUADRO 11: Recentes estudos randomizados sobre o rastreio do CaP. Gomella et al., The Canadian Journal of Urology 2011

Com base nos resultados destes grandes ensaios clínicos, duas perguntas permanecem, no entanto, em aberto: [15]

- Em que idade se deve iniciar o rastreio do CaP?
- Quais são os intervalos de tempo para o doseamento do PSA e TR?

Desvantagens no doseamento do PSA:

Grande parte da controvérsia que rodeia o doseamento do PSA no rastreio do CaP deve-se ao receio de excessiva detecção e tratamento desnecessário, com consequente iatrogenia.

De facto, com este rastreio são detectados imensos tumores indolentes, de pequenas dimensões e bem diferenciados, que não constituem uma ameaça para o paciente. Muitos destes carcimomas inofensivos, tratados agressivamente, nunca teriam tido um curso agressivo nem dado manifestações clínicas. Em contrapartida, o paciente fica com graves sequelas dos tratamentos instaurados, nomeadamente disfunção eréctil, incontinência urinária, disfunção intestinal ou mesmo, em alguns casos, morte. Estes factos levantam por

um lado problemas éticos e, por outro, acarretam custos económicos elevados e desnecessários. [14];[23]

Cerca de 75% dos testes positivos, são falsos positivos, os quais acarretam ansiedade para os pacientes, com consequente dano psicológico relacionado com a suspeita de ter cancro, isto até um ano após o doseamento. [20];[23]

Outro problema que se coloca é a oportunidade do rastreio. Como já foi referido anteriormente, para um programa de rastreio ser eficaz, este deve ter um impacto favorável no prognóstico. O ideal seria diagnosticar o CaP numa fase precoce, mas não demasiado, porque corre-se o risco de diagnosticar cancros inofensivos. Por outro lado, cancros efectivamente agressivos podem não ser detectados a tempo, por não produzirem elevadas quantidades de PSA. [14]

Vantagens no doseamento do PSA:

Como demonstrado em vários estudos, nomeadamente no ERSPC e no Göteborg trial, existe uma relação forte entre o valor do PSA e a probabilidade de se detectarem cancros da próstata significativos. [13];[19]

O doseamento do PSA no rastreio do CaP, contrariamente à clínica isolada, permite que o diagnóstico seja feito mais precocemente, com graus, estádios e valores de PSA mais baixos.[14]

Um diagnóstico estabelecido, apenas quando aparecem sintomas ou sinais clínicos, reduz em cerca de 40% a esperança de vida do paciente. Nessa fase, já os carcinomas se encontram num estágio avançado, uma vez que estes permanecem assintomáticos até à invasão de estruturas adjacentes ou disseminação sistémica. Assim sendo, apenas se consegue

diminuir a mortalidade e morbidade, relacionadas com esta doença avançada, com uma detecção precoce e tratamento radical das formas mais precoces de cancro. [14]

O uso generalizado do PSA como marcador tumoral, permite detectar o cancro numa forma ainda curável, diminuindo assim a sua mortalidade. Isto deve-se a vários factores de bom prognóstico ligados ao doseamento do PSA, tais como o aumento da incidência do cancro, com conseqüente aumento da relação incidência/mortalidade; o aumento da doença localizada, sem invasão linfática, numa população cada vez mais jovem; o aumento dos tumores bem e moderadamente diferenciados e à redução do volume tumoral. [14]

Outra vantagem é utilizando um valor de corte de PSA apropriado, pode-se minimizar a detecção de CaP insignificante, visto que se observa uma diminuição da proporção destes tumores com o aumento do valor de corte. [3]

Vigilância activa

A vigilância activa (VA) tem sido alvo de estudo desde os anos 1990. Klotz et al. (2010), Carter et al. (2007) e Kakehi et al. (2008) têm estudos iniciados sobre o valor da VA, em que os resultados parecem promissores. Os autores afirmam que a VA é uma alternativa viável para evitar tratamentos excessivos a curto prazo. (Quadro 12)

Crítérios para a vigilância activa	
Estudo	Crítérios para a VA
Klotz et al.	<ul style="list-style-type: none">• Score de Gleason ≤ 6• PSA ≤ 10 ng/ml• Estádio T1b – T2b• Pacientes com idades > 70anos com PSA ≤ 15 ng/ml ou score de Gleason $\leq 3+4$
Carter et al.	<ul style="list-style-type: none">• PSAD ≤ 0.15 ng/ml/cm³• Estádio T1c• Características favoráveis na biópsia (Gleason ≤ 6)

Kakehi et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Idades entre 50 e 80 anos • PSA sérico inicial ≤ 20 ng/ml • Score de Gleason ≤ 6 • $\leq 50\%$ de envolvimento do cancro em qualquer uma das amostras positivas
----------------------	---

Quadro 12: Critérios para a vigilância activa, Asian Journal of Andrology, 2011. [30]

A vigilância activa foi concebida com o intuito de reduzir a taxa de tratamentos desnecessários em pacientes com CaP de baixo risco. Esses homens com tumores bem diferenciados, não são inicialmente tratados, mas apenas seguidos. Serão tratados com intenção curativa se a progressão, ou ameaça de progressão, ocorrer durante o *follow-up*. [15] Assim, o tratamento radical é retido e substituído por um seguimento de perto da doença. [30]

As principais razões para interromper a vigilância activa são: um tempo de duplicação do PSA curto, uma progressão do grau (Score de Gleason ≥ 7) e/ou uma progressão do PSA > 10 ng/ml. [15];[30]

A idade do paciente e a sua esperança de vida desempenham igualmente um papel importante. [30] De acordo com dados recentes, homens com CaP de baixo risco (cancro classificado $\leq T_{2a}$, PSA < 10 ng/ml e Score de Gleason ≤ 6) e uma esperança de vida superior a 10 anos, são bons candidatos para a VA. Já, homens com esperança de vida > 15 anos, têm maior risco de morrer de CaP. [15]

Em conclusão, o grande benefício da VA consiste no atraso de tratamentos agressivos, evitando assim os possíveis efeitos secundários e complicações iatrogénicas, durante algum tempo. No entanto, não se devem menosprezar os aspectos psicológicos da VA, nomeadamente, a ansiedade para o paciente de estar a viver com cancro que pode progredir, de não lhe ser oferecido nenhum tratamento e o pensamento de poder ser tarde de mais para um tratamento curativo.[30]

Decisão Partilhada

A decisão de se submeter a um doseamento do PSA precocemente, deve ser uma decisão partilhada entre o paciente e o seu médico de família, não só baseada na informação das suas vantagens e desvantagens, mas também nas consequências que esse teste acarreta sobre a vida de cada paciente. [15] Os pacientes devem saber que ao escolher o rastreio com PSA, aumentam substancialmente o risco de serem confrontados com o diagnóstico de cancro da próstata em troca de uma redução incerta do risco de morte por essa doença.[1]

Como o rastreio do CaP está cada vez mais disponível, é importante sensibilizar cada homem em torno de uma escolha informada, e acredita-se que ela esteja associada a melhores resultados, quando comparada a uma escolha não informada. [30] É também importante que façam uma escolha que seja consistente com os seus próprios valores individuais.

Um médico pode ajudar na tomada de decisões, porém, ele não deve decidir isoladamente, a menos que seja solicitado.

Enquanto persistirem incertezas sobre o doseamento do PSA no rastreio do CaP, a combinação de uma escolha informada com uma decisão partilhada, parecem ser o passo mais lógico. [30]

Relação médico-paciente

É condição básica para a prestação de cuidados de saúde de qualidade uma boa relação médico-paciente. Desde sempre, os doentes dão muita importância tanto à competência técnica, mas também à comunicação satisfatória. [31]

Muitos factores poderiam ser fonte de problemas, mas a insatisfação na relação médico-paciente constitui umas das principais causas de mal-estar e insegurança na decisão quanto ao rastreio do CaP. [31]

Cabe ao médico o importante papel de estimular e manter um diálogo aberto e contínuo, de confiança e confiança, com doentes e familiares, que conduza a uma relação centrada no respeito pela autonomia e dignidade do doente, reconhecendo até ao fim a prioridade ética das expectativas, necessidades e preferências dos doentes, mesmo que seja a de dizer “não quero ser rastreado”.

A comunicação para ter impacto positivo na decisão final do paciente tem de respeitar algumas condições primordiais: fornecer informação clara, o doente colocar questões, a vontade de partilhar decisões, e o acordo entre o médico e o doente sobre o problema e o seu tratamento.[27]

O doente necessita do suporte do seu médico para lidar com esses desafios com os quais é confrontado, necessita de lidar com o diagnóstico por um lado e de compreender a informação pelo outro.

Não podemos deixar de realçar a empatia, a qual constitui a base da relação médico-doente. [12]

A esmagadora maioria dos doentes atribui grande importância à partilha da informação, assim como à comunicação com linguagem fácil. Só depois de bem informados é que os doentes podem estar em condições de decidir se querem ou não ser sujeitos ao rastreio do CaP com doseamento do PSA. [6]; [9]

Se o desejo de informação é universal, já os desejos de participação variam, pelo que se torna imprescindível explorar directamente as preferências dos doentes e assim desenvolver todos os esforços no sentido de os encorajar a partilhar as decisões na medida dos seus desejos.

Por último e não menos importante, convém chamar a atenção que, antes de mais, a partilha de informação e participação dos doentes na tomada das decisões médicas, constituem deveres ético-deontológicos e legais. [21]

De assinalar também que o consentimento informado (CI) não se destina simplesmente a proteger os médicos de potenciais problemas, sendo que para haver de facto CI livre e esclarecido, é essencial o cumprimento de 2 condições: fornecer a informação e assegurar se foi compreendida. Da não satisfação das duas condições resultará a sua ineficácia. [21]

Sejam quais forem os avanços técnicos que a medicina possa vir a conhecer, há um elemento insubstituível que é o poder terapêutico da própria relação médico-doente.

Em Portugal...

Também a Direção-Geral da Saúde (2012), tem vindo a preocupar-se com este enorme problema de saúde pública.

Os números portugueses apontam para 4.000 novos casos por ano e a mortalidade é de 33 casos/100.000 habitantes, com um número de mortes por CaP de cerca de 1800/ano, o que traduz uma taxa de cerca de 10% das mortes por carcinoma e de 3,5% do total de mortes.

A DGS apoia o que foi referido anteriormente e sublinha o facto de a utilização do PSA no rastreio do CaP em indivíduos assintomáticos ser controversa e só a finalização de estudos prospectivos randomizados poderá evidenciar, inequivocamente, o balanço entre os benefícios de um diagnóstico precoce e os efeitos nefastos de falsos positivos.

Nesse sentido a DGS emitiu recentemente as seguintes normas: (Quadro 13)

RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS BASEADAS NA EVIDÊNCIA	
Recomendação clínica	Grau de evidência
1 - A determinação do PSA não deve ser prescrita para rastreio populacional de carcinoma da próstata.	A – II
2 - A indicação <i>major</i> para prescrição da determinação do PSA é na monitorização de doentes com carcinoma da próstata após tratamento.	A - I
3 - Na monitorização do CaP após terapêutica com intuito curativo está recomendada a prescrição da determinação do PSA.	B – II
4 - A determinação do PSA não deve ser prescrita em doentes com estágio avançado da doença, hormono-refractária.	D – IV
5 - A determinação do PSA não deve ser prescrita a homens ≥ 75 anos de idade.	A – I
6 - É consensual a recomendação da prescrição da determinação do PSA, juntamente com a palpação da próstata, a homens entre 40-75 anos, desde que os riscos e benefícios sejam previamente informados e discutidos com o doente.	A – I
7 - A determinação da relação PSA Livre/Total deve ser prescrita quando o resultado do PSA Total se encontra ente 4 e 10 ng/mL e a palpação prostática é negativa.	A – II

Quadro 13: Recomendações clínicas do rastreio do CaP, baseadas na Evidência; Direção-Geral da Saúde, 2012.

Força da evidência:

- A** - Existe evidência de boa qualidade que apoia a recomendação;
- B** - Existe evidência de razoável qualidade que apoia a recomendação;
- D** - Existe evidência de razoável qualidade contra a recomendação;

Nível de evidência:

- I** – Evidência obtida a partir de uma revisão sistemática de todos os ensaios randomizados controlados;
- II** – Evidência obtida a partir de pelo menos um ensaio randomizado controlado;
- IV** – Evidência obtida de séries de casos;

Recomendações para cada nível de risco			
Grupo alvo	Procedimento	Periodicidade	Nível de evidência
<p>Risco Médio</p> <p>O risco de cancro da próstata aumenta com a idade. Se o benefício do diagnóstico precoce for o motivo da decisão pelo rastreio, este deve ser oferecido a homens entre os <i>50-74 anos</i> de idade.</p>	<p>Informar o doente dos riscos e benefícios associados ao rastreio. Se se optar pela realização do rastreio, o procedimento inclui: <i>toque rectal e doseamento do PSA total</i></p>	<p>Se se optar pela realização do rastreio, ele deverá ser efectuado <i>anualmente</i>.</p>	C - V
<p>Risco Aumentado</p> <p>1 ou mais parentes em 1º grau com diagnóstico de cancro da próstata <60 anos</p>	<p>Informar o doente dos riscos e benefícios associados ao rastreio. Se se optar pela realização do rastreio, o procedimento inclui: <i>toque rectal e doseamento do PSA total</i></p>	<p>Se se optar pela realização do rastreio, ele deverá ser efectuado <i>anualmente</i>.</p>	C - V

Quadro 14: Recomendações para cada nível de risco, Núcleo de Actividades Preventivas da APMCG, 2010.

Força da evidência: C - Não existe evidência suficiente para recomendar ou não recomendar;

Nível de evidência: V - Opiniões de autoridades ou entidades respeitadas baseadas na experiência clínica, em estudos descritivos ou relatórios de peritos.

CONCLUSÃO

O cancro da próstata é actualmente reconhecido como um dos principais problemas médicos enfrentados pela população masculina. Constitui a terceira causa de mortalidade por cancro, depois do carcinoma do pulmão e do carcinoma colo-rectal.

O PSA tem especificidade e sensibilidade baixas, no entanto é o marcador sérico de maior utilidade no diagnóstico, prognóstico e monitorização dos tratamentos do CaP. [25] O ponto de corte do PSA mais utilizado é o de 4 ng/ml, mas há evidências de que valores mais baixos (ex. 2.5 ng/ml) possam ser utilizados, especialmente entre pacientes mais jovens. [15]

Entretanto a combinação de estimativas de PSA com o TR, deve ser o método de detecção precoce mais favorável em termos de custos, sendo a ecografia transrectal reservada para doentes com níveis de PSA elevados e/ou TR anormal. [7]

Métodos que aumentam a eficácia do PSA (velocidade, densidade, PSA ajustado à idade, formas moleculares do PSA) podem ser utilizados, de acordo com o contexto clínico. [23];[25]

Novos marcadores, como o PCA3 urinário, podem ajudar a identificar aqueles pacientes com maior risco de CaP, quando comparado ao PSA isolado. [15]

Hoje, não existem evidências suficientes, a favor ou contra o rastreio do cancro da próstata na população geral masculina. O principal problema reside no risco elevado de sobrediagnóstico com o conseqüente sobretratamento, acarretando custos desnecessários e ansiedade para o paciente.

Mesmo na ausência de benefícios claramente documentados no que diz respeito ao rastreio, este meio de diagnóstico deve ser oferecido a homens com elevado risco de CaP. [7]

Outras questões igualmente importantes devem ser colocadas e ponderadas, nomeadamente a idade em que se deve iniciar o rastreio, bem como os intervalos de tempo para o doseamento do PSA e do TR. [15]

Esforços no futuro devem concentrar-se para reduzir a morbidade e mortalidade ligadas ao cancro da próstata, diminuir o número de biópsias desnecessárias em homens desporvidos de cancro e pelo contrário é crucial aumentar a detecção de CaP em homens com valores de PSA ainda normais. Para isso, novas abordagens de diagnóstico, detecção precoce e prevenção, são necessárias. [13]

Enquanto permanecerem incertezas sobre o PSA como método de rastreio no CaP, a combinação de uma escolha informada com uma decisão partilhada, parecem ser o passo mais lógico. [30] Cabe assim, aos médicos de cuidados primários e especialistas hospitalares, informar plenamente os homens sobre o doseamento do PSA, a sua interpretação e tratamentos eventuais, para que eles possam tomar suas decisões, considerando as principais vantagens e desvantagens. [30]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Antunes C** , Calafate A , Ramos C , Almada-Lobo F , Martins C – Cancro da Próstata - Recomendações do Núcleo de Atividades Preventivas da APMCG.
2. **Azmi AH**, Azmy SH, Ziad MA, Caramella FN, Waleed SM, Emad ST (2011) – Utility of free prostate antigen serum level and its related parameters in the diagnosis of prostate cancer – Saudi J Kidney Dis Transpl 2011; 22 (2): 291-297.
3. **Carter HB**, Epstein JI, Chan DW, et al (1997) – Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer – J Am Med Assoc. 1997; 277, 1456-1405.
4. **Catalona W**, Partin A, Slawin K, Brawer M, Flanigan R, Patel A, Richie J, deKernion J, Walsh P, Scardino P, Lange P, Subong E, Parson R, Gasior G, Loveland K, Southwick P (1998) - Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial - *JAMA* 1998; 279 (19): 1542–1547.
5. **Coulange C.**, Davin J-L. (2004) - Urologie et cancer. John Libbey Eurotext.
6. **Coulter A.** (2007) When should you involve patients in treatment decisions? - Br. J Gen Pract 2007; 57: 771-772.
7. **Da Silva Calais Fernando** (2005) – Rastreo do cancro da próstata – Acta Urológica 2005 ; 22 :11-13.
8. **Ernani Luis Rhoden**, Márcio Augusto Averbek (2010) – Câncer da Próstata - Revista da AMRIGS, Porto Alegre, jan.-mar. 2010; 54 (1): 92-99.
9. **Flynn KE**, Smith MA, Vanness D (2006) – A typology of preferences for participation in healthcare decision making – Soc Sci Med 2006; 63: 1158-1169.

10. **Fontenete S.**, Silva J., Teixeira A.L., Ribeiro R., Bastos E., Pina F., Medeiros R. (2011) - Controversis in using urine samples for Prostate Cancer detection : PSA and PCA3 expression analysis - International Braz J Urol 2011; Vol.37 : 719-726.
11. **Gleason DF.** (1977) - The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma - Lea and Febiger , Philadelphia 1977; 171-198.
12. **Glick S**, Spiro H, Curner M, Pesche E, St. James D (1994) – Empathy and the Practice of Medicine – New Haven: Yale University Press 1994; 85-102.
13. **Gomella LG**, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter T, Dicker A, Wender R. (2011) – Screening for prostate cancer : the current evidence and guidelines controversy – The Canadian Journal of Urology. 2011 ; 18 :5875-5883.
14. **Grilo M.**, Oliveira M., Rosa A., Sousa N. (2004) - Papel do antigénio específico da próstata no rastreio do carcinoma da próstata - Acta Urológica 2004; 21:27-33.
15. **Heidenreich A.**, Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., Mason M., Matveev V., Mottet N., Schmid H.P., Van der Kwast T., Wiegel T., Zattoni F.(2011) - EAU guidelines on prostate cancer. Part I : screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease – Actas Urol Esp. 2011 ; 35 :501-514.
16. **Heidenreich A.**, Bolla M., Joniau S., Van der Kwast T.H., Matveev V., Mason M.D., Mottet N., Schmid H-P., Wiegel T., Zattoni F. (2008) – Orientações sobre o Cancro da Próstata - Eur Urol 2008; 53 :68-80.
17. **Laxman B**, Morris DS, Yu J, et al. (2008) - A First-Generation Multiplex Biomarker Analysis of Urine for the Early Detection of Prostate Cancer - Cancer Res 2008; 68:645-649.

18. **Lee** AG, Choi YH, Cho SY, Cho IR, (2012) – A prospective study of reducing unnecessary prostate biopsy in patients with serum prostate-specific antigen with consideration of prostatic inflammation – *The Korean J Urol* 2012; 53: 50-53.
19. **Lin** K., Croswell JM., Koenig H., Lam., Maltz A. 2011 – Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer : An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force ; AHRQ Publication No. 12-05160-EF-1, Oct 2011.
20. **Lin** K., Lipsitz R., Miller T., et al.(2008) – Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer : an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. – *Ann Intern Med.* 2008; 149 :192-199.
21. **Rodrigues** JV (2001) – O Consentimento Informado para o Acto Médico no Ordenamento Jurídico Português – Coimbra Editora 2001.
22. **Scher** HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ, Morris M, (2004) - Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group; *J Clin Oncol* 2004;22:537-56.
23. **Sciarra** A, Cattarino S, Gentilucci A, Salciccia S, Alfarone A, Mariotti G, Innocenzi M, Gentile V, (2011) – Update on screening in prostate cancer based on recent clinical trials – *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2011; 6: 7-15.
24. **Slatkoff** S., Gamboa S., Zolotor AJ., Mounsey AL., Jones K. (2011) – PSA testing: When it's useful, when it's not – *The Journal of Family Practice* 2011; vol 60, No 6.
25. **Souto** CAV., Fonseca GN., Carvalhal GF., Barata HS., Souto JCS., Berger M. (2006) - Câncer de Próstata: Marcadores Tumorais – Sociedade Brasileira de Urologia 2006.
26. **Steven** BZ, Richard MH, Ruth E, John LG, Larry GK, Daniel WL, (2011) – Influence of Publication of US and European Prostate Cancer Screening Trials on PSA Testing Practices – *JNCI*, Oxford University Press 2011; vol 103, Issue 6.

27. **Stewart** MA (1995) – Effective Physician-Patient communication and health outcomes: a review – *Can Med Assoc J* 1995; 152: 1423-1433.
28. **Thompson** IM., **Pauler** DK., **Goodman** PJ., **Tangen** CM., **Lucia** MS., **Parnes** HL. (2004), Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350:2239-46.
29. **Vaughan** E-D., **Schegel** P.N., **Perlmutter** A.P., (1998) – *Clinician's Manual On Prostate-Specific Antigen* – Science Press 1998 ; 10-12, 23-36.
30. **Venderbos** L DF, **Roobol** MJ (2011) – PSA-based prostate cancer screening: the role of active surveillance and informed and shared decision making – *Asian Journal of Andrology* 2011; 13: 219-224.
31. **Walton** HJ (1993), ed. *Medical Education, Proceedings of the World Education* – World Federation for Medical Education 1993; 28: 140-149.

AGRADECIMENTOS

Agradeço **principalmente** ao Dr. Hernâni Pombas Caniço, pela orientação que deu a este trabalho.

A toda a minha família e ao meu namorado, por acreditarem sempre em mim e pelo incansável apoio que me dedicaram.

À minha grande amiga, Dr.^a Carla Cardoso, pelas dicas, pelo carinho e auxílio que me facultou na elaboração desta tese.

Ao meu actual orientador de estágio, Dr. Patrick Tabouring, pela ajuda na pesquisa bibliográfica e pelo tempo que me disponibilizou (sempre que possível) para a realização deste trabalho .

A todos, um grande obrigada!

Marcia Duarte Santos