



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Impacto da adoção do PSA no rastreamento do câncer de próstata sobre mortalidade e estadiamento

Thiago Fagner Inácio Vilar

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. Sonia Abreu, da Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Vilar, Thiago Fagner Inácio

V697 Impacto da adoção do PSA no rastreamento do câncer de próstata sobre mortalidade e estadiamento / Thiago Fagner Inácio Vilar. Salvador: 2013.
vii; 40 p. : il. [tab.].

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Rastreio com PSA 2. Câncer de Próstata, 3. Mortalidade.

I. Araújo, Iguaracyra Barreto de Oliveira II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.65-006



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Impacto da adoção do PSA no rastreamento do câncer de próstata sobre mortalidade e estadiamento

Thiago Fagner Inácio Vilar

Professor orientador: Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MEDB60 /2012.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Monografia: *Impacto da adoção do PSA no rastreamento do câncer de próstata sobre mortalidade e estadiamento*, de Thiago Fagner Inácio Vilar.

Professor orientador: Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo

COMISSÃO REVISORA

- Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo (Presidente), Professor Associado II do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- Juarez Araújo Andrade, Professor Adjunto I do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- Claudia Ida Brodskyn de Assis, Professor Adjunto do Departamento de Biointeração do Instituto de Ciências em Saúde da Universidade Federal da Bahia, Pesquisador Titular do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz.

Assinatura: _____

- Ângela Gomes de Vasconcellos, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

*Aos meus pais Fernando e Fátima e irmãos Fernanda e Eder, Flávia e Marcílio,
Fernando e Fábio pelo imenso amor e apoio incondicional em minhas decisões;
À minha esposa Silvana pelo amor, carinho e companheirismo;
Vocês me dão coragem para seguir nessa caminhada.*

EQUIPE

- ❖ **THIAGO VILAR**, Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA);

- ❖ **IGUARACYRA ARAÚJO**, Professora orientadora. Professor Associado II do departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- ❖ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

HOSPITAL ARISTIDES MALTEZ

- ❖ Serviço de Patologia

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">❖ Pró-Reitoria de Ações Afirmativas e Assistência Estudantil (PROAE) – Projeto Permanecer, 2012. |
|--|

AGRADECIMENTOS

- ◆ A Deus, pelo amor e fidelidade que sempre demonstra por mim. A minha Família pela presença em todos os momentos.
- ◆ A minha Professora orientadora, Dr^a Iguaracyra Araújo, pela presença constante, oportunidades e ensinamentos que tanto contribuíram para minha formação acadêmica e inserção à vida profissional de futuro médico.
- ◆ Ao Prof^o. Dr. Juarez Araújo Andrade, membro da Comissão Revisora desta Monografia, sem o qual muito deixaria de ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela disponibilidade.
- ◆ Ao Prof^o. Dr. José Tavares-Neto por sua dedicação e disponibilidade sempre que solicitado.
- ◆ Ao Hospital Aristides Maltez, em especial ao Serviço de Anatomia Patológica (DAP), pelas oportunidades de aprendizado e inserção à Pesquisa Científica.
- ◆ A minha esposa Silvana Belém de Oliveira Vilar pelas sugestões, correções e disponibilidade em todos os momentos.
- ◆ Aos meus amigos e colegas da Faculdade de Medicina da Bahia, em especial a Wilker Herkson de Oliveira e Mauro Tupiniquim Bina que participaram deste grande Evento.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
1.1 RESUMO	2
1.2 FUNDAMENTOS E RELEVÂNCIA	3
1.3 OBJETIVOS.....	5
1.3.1 GERAL.....	5
1.3.2 ESPECÍFICOS.....	5
2. MATERIAL E MÉTODOS	6
2.1 TIPO DE ESTUDO	6
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	6
2.3 DESFECHOS CLÍNICOS ESTUDADOS.....	6
2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	6
2.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	7
2.6 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS	7
2.6.1 ESTRATÉGIA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ARTIGOS.....	7
2.7 ANÁLISE DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	8
2.8 COLETA DE DADOS	9
2.9 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	9
3. RESULTADOS.....	10
3.1 BUSCA NO PUBMED	10
3.2 BUSCA NO SCOPUS.....	10
3.3 BUSCA NO LILACS	10
3.4 TOTAL DE ARTIGOS SELECIONADOS	11
3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	11
3.5 ESTUDOS INCLUÍDOS	13
3.5.1 ESTUDOS QUE ABORDARAM MORTALIDADE.....	13
3.5.2 ESTUDOS QUE ABORDARAM ESTADIAMENTO.....	15
4. DISCUSSÃO.....	20
5. CONCLUSÃO.....	28
6. ABSTRACT.....	29
7. REFERÊNCIAS	30
8. ANEXOS	35

1. INTRODUÇÃO

1.1 RESUMO

Vários trabalhos recentes tem questionado o custo-benefício do uso sistemático da dosagem do PSA no rastreamento de carcinomas de próstata. Este estudo teve como objetivo a revisão sistemática da literatura para avaliar o impacto do teste de PSA sobre a mortalidade e estágio da doença. Dez artigos foram selecionados a partir de PubMed, Scopus e LILACS, e usando critérios de inclusão, exclusão e avaliação qualitativa. Dois grandes estudos randomizados, um americano e um europeu, foram selecionados para avaliar a mortalidade e três artigos para avaliar o impacto sobre o estágio clínico. Embora o estudo americano randomizado não tenha mostrado diferença entre os grupos rastreado e não rastreado, o estudo Europeu mostrou redução da mortalidade (em até 21% dos casos) no grupo rastreado. Ambos os estudos apresentaram limitações, enquanto o estudo americano mostrou a contaminação do grupo de controle pela realização do PSA, o estudo europeu utilizou alguns critérios diferentes de seleção em diferentes países ao longo dos anos. Como um exemplo, o braço Espanhol de estudo europeu mostrou aspectos contraditórios, apoiando o estudo americano. Por outro lado, corroborando o estudo europeu, estudos epidemiológicos indicam que o rastreamento tem um impacto na redução da mortalidade e na detecção da doença em estágio inicial. Em conclusão, os resultados contrastantes aumentam o debate sobre o tema e impossibilita a recomendação do teste de PSA como medida de saúde pública. Entretanto esta prática tem sido amplamente usada, tal como evidenciado pela contaminação do grupo controle no estudo americano. Do nosso ponto de vista o problema não é o diagnóstico proporcionado pelo rastreamento, mas a ausência de critérios precisos para distinguir carcinomas incipientes daqueles que irão evoluir para a doença disseminada. Desta forma, a melhor proposta é que os pacientes devem participar ativamente na tomada de decisão, depois de expostos aos riscos e benefícios.

Descritores: Rastreio com PSA, Câncer de Próstata, Mortalidade

1.2 FUNDAMENTOS E RELEVÂNCIA

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, em 2008 essa doença foi responsável por 7,6 milhões de mortes, correspondendo a 13% do total de mortes (WHO, 2012). Nos Estados Unidos uma a cada quatro mortes é devida ao câncer e estima-se para 2012 cerca de 1.638.910 novos casos de câncer com 577.190 mortes por câncer para os sexos masculino e feminino. Deste total, 848.170 novos casos serão em homens, dos quais, o câncer de próstata corresponde a 241.740 (29%) e 28.170 mortes, (9%) (Siegel *et al.*, 2012). A última estimativa mundial apontou o câncer de próstata como o segundo tipo de câncer mais frequente em homens, representado por 915 mil novos casos em 2008. No Brasil, em 2010 o número de óbitos correspondeu a 12.778, estima-se que em 2012 os novos casos deste câncer corresponderam a 60.180, risco estimado de 62 novos casos /100mil homens (INCA, 2012).

A distribuição da doença varia de acordo com a área geográfica e raça, sendo mais frequente em negros e em países desenvolvidos. Na Europa, as taxas de incidência são altas em países do Norte e Leste e menores no Oeste e no Sul deste continente, já na população asiática este câncer é relativamente raro (Eble *et al.*, 2004). No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2012 estima-se maior incidência nas áreas mais desenvolvidas, sendo quase duas vezes maior no Sudeste (78/100mil homens), centro-oeste (75/100mil homens) e Sul (68/100mil homens) que em regiões Nordeste (43/100mil homens) e Norte (30/100mil homens). Em São Paulo, o risco de câncer de próstata foi 1,8 vezes maior em homens negros que em brancos, aumentando com a idade. No estado da Bahia estima-se 2930 novos casos de câncer de próstata para 2012, sendo 650 destes para a capital, Salvador.

A incidência de câncer de próstata (CaP) aumentou significativamente após a adoção do rastreamento usando a dosagem do teste do antígeno prostático específico (PSA). Em contrapartida, estudos na população americana indicam que a taxa de mortalidade por câncer de próstata vem caindo cerca de 4% ao ano desde 1992, cinco anos após a introdução do PSA como teste para rastreamento (Miller *et al.*, 2007; Ries *et al.*, 2008). Assim, na ausência de alterações ao toque retal ou dos sintomas urinários de esvaziamento (hesitação, esforço miccional, jato fraco e esvaziamento incompleto), este rastreamento favoreceu o diagnóstico e tratamento precoce. Contudo, o aumento dos casos de câncer a partir da avaliação do nível de PSA tem gerado controvérsias, principalmente acerca do diagnóstico de carcinomas incipientes. Alguns autores

questionam se o aumento da incidência não seria resultado do aumento do número de sobrediagnóstico (Michael *et al.*, 2009). Consequentemente, a redução da taxa de mortalidade nos pacientes tratados seria decorrente do tratamento em pacientes com diagnósticos falso-positivos ou pacientes com carcinomas incipientes, que nunca se manifestariam clinicamente, portanto, não precisariam de tratamento.

O grande número de pacientes submetidos a biópsias motivados por elevação de PSA indica que a avaliação clínica é fundamental para excluir outras causas de elevação do PSA, como hiperplasia prostática benigna (HPB), quadro isquêmico e processos inflamatórios (prostatites).

Considerando a baixa especificidade do PSA total para câncer, novas formas de avaliação do PSA foram sugeridas para adoção na prática clínica, como dosagem do PSA livre, relação deste com o total, correlação do PSA total com o volume prostático (densidade) e a velocidade de elevação do PSA. Adicionalmente, pesquisas em biologia molecular têm investigado outros marcadores que poderão contribuir para o rastreamento do CaP – a exemplo do PCA3. (Downes *et al.*, 2007; Sociedade Brasileira de Urologia, 2011).

As diretrizes em uro-oncologia publicadas em 2011 pela Sociedade Brasileira de Urologia, apresentam as controvérsias acerca do uso do PSA no rastreamento do carcinoma prostático, entretanto mantêm no capítulo de indicações de biópsia os níveis de PSA (Quadro 1). Baseado em orientações da “*US Task Force*” o INCA sugere que não há indícios científicos para a realização do rastreamento usando o PSA como medida de saúde pública. Atualmente, dois grandes estudos se contrapõem o “*European Randomized Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC)*” indicando o valor do rastreamento e o *Prostate, Lung, Colorectal and Ovary (PLCO)* fomentado pelo “*US Task Force*” contrapondo este. Contribuindo para estes questionamentos, tem sido relatados casos de “desaparecimento” do carcinoma diagnosticado na biópsia por ocasião da análise da peça cirúrgica retirada por prostatectomia radical, chamado “*vanisch carcinoma*” (Bostwick *et al.*, 2004; Loeb *et al.*, 2009). Apesar do estudo exaustivo da peça com cortes seriados aumentar a possibilidade do encontro do carcinoma, o tema permanece intrigante.

Alguns autores acreditam que o rastreamento pode está relacionado ao diagnóstico de carcinomas insignificantes e que o custo-benefício não estaria justificado

considerando a) a morbidade do procedimento de biópsia; b) o grande número de diagnóstico de carcinomas incipientes, que são submetidos a tratamentos desnecessários com consequente aumento da morbidade; c) a possibilidade de falso positivo, consequência da existência de lesões mimetizadoras de carcinoma d) do elevado custo do estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica no caso de lesões microscópicas com necessidade de inúmeras secções (Duffield *et al.*, 2009) .

Nessa perspectiva, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura atual referente à adoção do rastreamento para câncer de próstata através da dosagem de PSA, buscando mostrar vantagens ou não relativas ao estadiamento clínico e contribuição na redução na mortalidade.

Quadro 1. Recomendação da Sociedade Brasileira de Urologia: Indicação de Biópsia de Próstata

INDICAÇÕES DE BIÓPSIA	
Presença de nódulo prostático detectado no toque retal	NE 1A – GR A
Níveis elevados de PSA _t (acima de 4.0 ng/mL) e velocidade >0.75 ng/mL/ano	NE 2A – GR B
Indivíduos mais jovens (abaixo dos 60 anos) com PSA _t acima de 2.5 ng/mL e velocidade do PSA > 0.4 ng/mL/ano	NE 2C – GR B
Densidade do PSA (PSA _d > 0.15)	NE 2C – GR B
INDICAÇÕES DE RE-BIÓPSIA	
PSA persiste em elevação seguindo os critérios anteriormente citados da cinética do PSA	NE 1A – GR A
Proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) na biópsia anterior	NE 2B – GR B

NE: Nível de evidência

GRA: Grau de Recomendação (Anexo 1).

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 GERAL

Compilar publicações atuais referentes à adoção do rastreamento de câncer de próstata usando o PSA através de análise sistemática da literatura.

1.3.2 ESPECÍFICOS

- Identificar estudos que comprovem a indicação do rastreamento com PSA como medida efetiva para redução da mortalidade por câncer de próstata;
- Identificar estudos que comparem o estadiamento clínico do câncer de próstata (CaP) em pacientes com e sem rastreamento pelo nível do PSA;
- Fomentar argumentação quanto à tomada de decisão em relação à adoção ou não do rastreamento com PSA como medida de saúde pública.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para realização de revisões sistemáticas propostas por, Guidugli (2000); Sampaio e Mancini (2006) e Amaral-Lopes (2011).

2.1 TIPO DE ESTUDO

Revisão sistemática de artigos originais.

2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

- Estratégia de busca estruturada com uso de termos análogos, segundo os descritores do assunto;
- Busca sistematizada e hierarquizada;
- Estratégia de busca estruturada pelo emprego de operadores booleanos específicos da base de dados;
- Análise secundária de dados, obtidos em estudos primários referentes ao rastreamento para carcinoma da próstata utilizando níveis de PSA;
- Busca de dados secundários (OMS) referentes ao perfil epidemiológico para carcinoma da próstata em Salvador, Bahia, Brasil e mundo.

2.3 DESFECHOS CLÍNICOS ESTUDADOS

- Analisar o impacto do rastreamento com PSA quanto à mortalidade;
- Comparar o estadiamento clínico do CaP em pacientes com e sem rastreamento por PSA.

2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão dos artigos foram os seguintes:

- Idiomas: Inglês, Espanhol e Português;
- Estudos publicados nos últimos cinco anos (novembro de 2007 a novembro de 2012);
- Artigos originais;
- Análise de redução da mortalidade e/ou do estágio da doença ao diagnóstico/tratamento após rastreamento com níveis de PSA;
- Valores de PSA ≥ 3 ng/mL para os pacientes submetidos a rastreamento.

2.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão dos artigos foram:

- Estudos publicados em Alemão, Francês, Italiano ou outros idiomas não previstos nos critérios de inclusão;
- Estudos publicados antes de novembro de 2007;
- Relatos de casos, artigos de revisão, dissertações, teses, monografias, etc;
- Estudos referentes a novos tipos de tratamentos para carcinoma da próstata;
- Estudos que comparassem o PSA com outros marcadores tumorais;
- Trabalhos que analisaram alterações de frações ou velocidade de elevação do PSA;
- Artigos históricos e análises por modelos matemáticos;
- Estudos que envolvam testes com animais.

2.6 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Levantamento bibliográfico dos estudos constantes nos seguintes bancos de dados eletrônicos: SCOPUS; PUBMED; LILACS.

2.6.1 ESTRATÉGIA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ARTIGOS

Uma vez definidos os critérios de inclusão e exclusão, passou-se à fase de identificação dos estudos originais sobre rastreamento para carcinoma da próstata.

- Foi adotada a argumentação para a busca nas bases de dados, combinando termos que respondessem adequadamente à revisão proposta.
- Três argumentos de busca foram instituídos; conforme Quadro 2.

Quadro 2 – Estratégia hierarquizada de busca com descritores para Carcinoma da Próstata.

DESCRITORES UTILIZADOS NO PUBMED, SCOPUS E LILACS							
PUBMED/SCOPUS	PSA	AND	<i>Screening</i>	OR	<i>Screen</i>	AND	<i>Prostate cancer</i>
LILACS	PSA	AND		<i>Screening</i>		AND	<i>Prostate cancer</i>
	PSA	AND		<i>Screen</i>		AND	<i>Prostate cancer</i>

Foi realizada a identificação inicial, na respectiva base de dados, pela leitura do título e do resumo, quando disponível, para avaliar se o trabalho tratava-se de um artigo científico com os critérios propostos. Quando essa conclusão não era possível, a partir dessas informações iniciais, o texto completo era solicitado via VPN/UFBA e então procedida à triagem ativa inicial:

- O arquivo da publicação identificada foi avaliado especialmente para se observar os critérios de inclusão e de exclusão;
- Leitura do artigo completo;
- Seleção ou não do artigo.

2.7 ANÁLISE DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os critérios de verificação da qualidade metodológica seguiram adaptações proposta por Mascarenhas e Fernandes (2011). Segue descrição (Quadro 3):

- Foram definidos para registro de atendimento aos critérios de qualidade.
 - I. Considerado qualidade “+” (mais) o artigo que contemplasse na íntegra a descrição referente ao item em verificação;
 - II. Considerado qualidade “+/-” (mais ou menos) para atendimento parcial;
 - III. Considerado “-” (menos) para o não atendimento;
 - IV. O termo “não se aplica” (NA) foi adotado para estudos que não apresentavam compatibilidade com o item avaliado.

Aos itens considerados de qualidade “+” foi atribuído 1 como pontuação e somados para definir o total, aos demais (qualidade “-”, “+/-” ou NA) não foi atribuído pontuação. Quando os estudos atingiram pontuação ≥ 5 foram selecionados para inclusão.

Quadro 3. Critérios de verificação da qualidade metodológica dos artigos selecionados para a revisão sistemática.

Item	Critério	Descrição
A	Objetivo	Definição clara e concisa do que buscou avaliar com o estudo.
B	Seleção da amostra	Adoção de critérios de aleatoriedade para seleção dos sujeitos/grupos de sujeitos para o estudo
C	Inclusão/Exclusão	Clareza e objetividade nos critérios definidos para seleção dos sujeitos.
D	Participação dos sujeitos	Frequência de pelo menos 80% dos sujeitos para estudo até 3 meses de acompanhamento e pelo menos 60% para estudos acima de 3 meses para conclusão.
E	Instrumento de coleta de dados	Uso de instrumento validado ou referência à validação do instrumento aplicado.
F	Coleta dos dados	Referência à impessoalidade ou treinamento dos pesquisadores para realização de medidas diretas.
G	Tratamento estatístico	Utilização de técnicas estatísticas compatíveis com modelo de estudo de pesquisa.
H	Pontos fortes e fracos	Referências a possíveis vantagens e desvantagens do estudo.
I	Conclusão	Clareza e objetividade em relação aos achados e objetivos do estudo.

2.8 COLETA DE DADOS

Os dados foram extraídos por dois revisores, portanto, houve cruzamento de dados e estabelecido consenso entre as discordâncias. Utilizando-se um formulário padronizado (Anexo 2), os seguintes dados dos estudos foram coletados:

- Métodos: pergunta da pesquisa; processo de sigilo da alocação; avaliação dos desfechos; medida dos desfechos; local do estudo; cálculo do poder estatístico; representatividade da amostra;
- Participantes: critérios de inclusão; critérios de exclusão; idade; número de participantes; gravidade da doença;
- Intervenções: rastreamento com PSA;
- Desfechos: Quais são; Lista de todos os desfechos estudados;
- Notas: fontes de fomento; aprovação ética; conflito de interesses dos autores.

2.9 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A análise dos resultados foi realizada através da confecção de quadros e tabelas para melhor elucidar os achados e compará-los entre si, quando possível. As tabelas foram subdivididas por desfecho clínico estudado (mortalidade, estadiamento).

3. RESULTADOS

O número dos estudos identificados em cada fonte está descrito na Tabela 1, a data da última busca na literatura foi novembro de 2012.

3.1 BUSCA NO PUBMED

Através da *home page* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> após inserção dos descritores PSA, *Screening*, *Screen* e *Prostate cancer* para pesquisa em título e resumo, foram encontrados 20609 trabalhos que após utilização dos seguintes filtros: publicação dos últimos 5 anos, espécie humana, ensaios clínicos e idiomas (inglês, espanhol e português) restaram 96 trabalhos. Através da leitura dos títulos e resumos foram identificados 47 trabalhos relativos ao tema. Não houve acesso a 3 trabalhos completos, pois não estavam disponíveis no portal de periódicos da CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br>). Restando 44 trabalhos que após releitura dos resumos e de alguns trabalhos por completo ainda foram excluídos 28 por tratar-se de artigos de revisão ou por não atenderem aos desfechos clínicos explícitos nos critérios de inclusão e exclusão. Assim, restou um subtotal de 16 artigos para seleção.

3.2 BUSCA NO SCOPUS

Através da *home page* <http://www.scopus.com/scopus/home.url> após inserção dos descritores PSA, *Screening*, *Screen* e *Prostate câncer* e os seguintes filtros: publicação dos últimos 5 anos, espécie humana, ciências de saúde (subárea- medicina) e idiomas (inglês, espanhol e português) foram encontrados 430 trabalhos que, após leitura dos títulos e resumos foram identificados 88, sendo 16 repetidos (já identificados via PUBMED) restando um subtotal de 72. Destes, 56 estavam disponíveis no portal de periódicos CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br>). Após releitura dos resumos e de alguns trabalhos por completo foram excluídos artigos de revisão e trabalhos que não se adequavam aos desfechos clínicos pretendidos por esse trabalho. Somando-se um subtotal de 17 trabalhos originais que se adequavam ao questionamento desta revisão.

3.3 BUSCA NO LILACS

Através da *home page* <http://lilacs.bvsalud.org/> após inserção dos descritores PSA, *Screening*, *Screen* e *Prostate câncer* foram encontrados 32 trabalhos. Após identificar os trabalhos dos últimos 5 anos (novembro de 2007 a novembro de 2012),

leitura dos títulos e resumos e exclusão de monografias e artigos de revisão foram identificados 6 trabalhos científicos, todos disponíveis no formato completo. Após análise dos critérios de inclusão e exclusão, não houve trabalhos a serem incluídos para seleção nesse estudo. Não coincidiram trabalhos entre LILACS x PUBMED e LILACS x SCOPUS.

3.4 TOTAL DE ARTIGOS SELECIONADOS

Do total de 33 artigos originais identificados a partir das bases de dados eletrônicas (PUBMED, SCOPUS E LILACS), 10 foram selecionados e analisados quanto à qualidade metodológica antes da coleta dos dados. Os motivos de exclusão ativa dos demais artigos constam na Tabela 2.

Tabela 1 – Artigos incluídos na revisão

Base de Dados	Artigos Encontrados*	Artigos Pré-selecionados**	Artigos Selecionados	Artigos Incluídos
Lilacs	32	0	0 (0%)	0 (0%)
Pubmed	96	44	4 (4,16%)	3 (3,13%)
Scopus	430	56	6 (1,40%)	2 (0,47%)
TOTAL	558	100	10 (1,79%)	5 (0,90%)

* Após os critérios de exclusão estabelecidos nos filtros das bases de dados.

** A identificação dos artigos excluídos pós pré-seleção encontra-se em anexo 3.

3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Após análise qualitativa dos artigos selecionados de acordo com adaptação dos critérios propostos por Mascarenhas e Fernandes, obteve-se os resultados expressos na Tabela 1 e Tabela 3, onde 5 artigos obtiveram pontuação maior ou igual a 5, sendo incluídos para análise da revisão.

Tabela 2 – Total de artigos excluídos e os respectivos motivos da sua exclusão

Motivo	Artigos Excluídos
Abordar sinais e sintomas	3 (3,3%)
Análise de níveis de PSA menor que 3 ng/mL	4 (4,4%)
Análise qualitativa para seguimento dos pacientes	3 (3,3%)
Aplicação de questionário	7 (7,7%)
Câncer familiar de mama e próstata	1 (1,1%)
Carcinoma residual	4 (4,4%)
Diagnóstico falso-positivo	2 (2,2%)
Disponível a atualização em ensaio clínico (2012)	8 (8,8%)
Estudo de Comorbidades	1 (1,1%)
Estudo de frações do PSA	7 (7,7%)
Importância diagnóstica do PSA	6 (6,7%)
Incidência de CaP	1 (1,1%)
Indicação de biópsia	2 (2,2%)
Indicação para rastreio com PSA	4 (4,4%)
Modelo de história natural da doença	1 (1,1%)
Modelo para avaliar risco de CaP	6 (6,7%)
Monografia	1 (1,1%)
Mortalidade em procedimento de biópsia	1 (1,1%)
Mudança do perfil na era PSA	3 (3,3%)
Níveis de PSA da população em estudo	2 (2,2%)
Perfil epidemiológico	4 (4,4%)
Perfil socioeconômico da população em estudo	1 (1,1%)
Prevenção	1 (1,1%)
Qualidade de vida	1 (1,1%)
Relação entre PSA e Obesidade	1 (1,1%)
Revisão	13 (14,4%)
Tratamento	2 (2,2%)
Total	90 (100%)

Tabela 3 – Análise qualitativa dos estudos selecionados

Autor, data	Fator de impacto da revista	Modelo do estudo	Critérios de qualidade metodológica									Total
			A	B	C	D	E	F	G	H	I	
AVALIARAM MORTALIDADE												
Andriole <i>et al.</i> , 2012	13.757	Clínico randomizado	+	+	+	+	+	-	+	+	+	8
Collin <i>et al.</i> , 2008	38.278	Coorte	+	-	-	NA	+	NA	+	+	+	4
Marcella <i>et al.</i> , 2008	2.830	Caso-controle	+	-	+	NA	+/-	NA	+	+	-	4
Neppl-Huber <i>et al.</i> , 2012	6.425	Coorte	+	NA	+	NA	+	NA	+	+/-	-	4
Schröder <i>et al.</i> , 2012a	53.298	Clínico randomizado	+	+	+	+	+	-	+/-	+	+	7
AVALIARAM ESTADIAMENTO												
Faria <i>et al.</i> , 2011	2.605	Coorte	+	-	-	+	-	-	+	+	+	5
Pashayan <i>et al.</i> , 2009	1.691	Coorte	+	-	+/-	+	+	-	+	+	-	5
Pelzer <i>et al.</i> , 2008	2.844	Coorte	+	-	+	+/-	+/-	-	+/-	+	+	4
Schröder <i>et al.</i> , 2012b	8.493	Clínico randomizado	+	+	+	+	+	-	+	+	-	7
Ulmert <i>et al.</i> , 2008	1.799	Caso-controle	+	+	+/-	+	+/-	NA	+/-	-	-	3

3.6 ESTUDOS INCLUÍDOS

3.6.1 ESTUDOS QUE ABORDARAM MORTALIDADE

Dois estudos que tiveram como desfecho primário analisar a relação entre rastreamento com níveis de PSA e redução na taxa de mortalidade específica por câncer de próstata. Os dois estudos estavam disponíveis no PUBMED, publicados em língua inglesa, e tratava-se de estudos prospectivos (ensaios clínicos). Um dos estudos (Schröder *et al.*, 2012) realizados no continente Europeu (multicêntrico) do qual fazem parte do estudo os seguintes países: Bélgica, Espanha, Finlândia, França, Holanda, Itália, Suécia e Suíça. O outro (Andrioli *et al.*, 2012) realizado nos Estados Unidos da América (EUA) em diversas unidades desta Federação – também multicêntrico. O primeiro faz referência a um seguimento médio maior que 10 anos, aos centros que foram incluídos para análise da taxa de mortalidade (o centro Frances não foi incluído devido curto período de seguimento – média de 4,6 anos) com a faixa etária de 55 – 69 anos. O segundo faz análise de dados de seguimento de 13 anos dos indivíduos incluídos no estudo – período que responde por 57% dos indivíduos triados com faixa

etária de 55 – 74 anos. Os dois estudos, embora desenhados especificamente para verificar o impacto do rastreio do CaP pelo PSA na mortalidade apresentam diferenças metodológicas que impossibilitam comparações lineares.

Schöder *et al.* (2012) trazem um desenho de estudo randomizado em que o rastreio é realizado para detectar níveis de PSA ≥ 3 ng/mL. Quando este for o achado, os indivíduos são submetidos a exame de toque retal (TR), ultrassom-transretal e biópsia, definindo-os como braço de intervenção. Os controles foram selecionados aleatoriamente e comunicados via carta. O período de nova seleção ou re-rastreamento foi realizado a cada 4 anos a exceção do centro Sueco que adotou rastreio bienal (maiores detalhes podem ser encontrados no seguinte endereço eletrônico: http://www.erspc.org/pub_pdf_pubs/studie%20boek%20voor%20website.pdf).

Andrioli *et al.* (2012) realizaram um estudo randomizado, estes adotaram como rastreio inicial e seguimento a dosagem de dos níveis de PSA anual por 6 anos, acrescido de toque retal anual por 4 anos. O nível de PSA ≥ 4 ng/mL no soro foi considerado positivo para rastreio de câncer de próstata por biópsia. Todos os pacientes (teste e controle) foram comunicados do desenho do estudo, porém todos os pacientes eram acompanhados pelos seus médicos individuais os quais eram notificados dos resultados do PSA e prosseguiram a investigação. Os dados iniciais dos pacientes (*baseline*) nos dois grupos (teste e controle) são muito semelhantes. (disponível em: <http://prevention.cancer.gov/plco/eligibility>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944770/>).

Os desfechos primários analisados pelos dois artigos divergem de opinião quanto à efetividade da adoção do PSA para redução da mortalidade por câncer de próstata. O estudo Europeu (ERSPC) mostra uma redução relativa na mortalidade de 21% para o grupo de intervenção. Enquanto o estudo Americano (PLCO) afirma que não há redução significativa da mortalidade entre o grupo rastreado e o controle. As tabelas 4 e 5 mostram os principais dados dos dois estudos em questão.

Tabela 4 – Análise comparativa dos trabalhos quanto à metodologia utilizada

Estudo	Tipo de estudo	N. total (casos CaP rastreado)	N. total (casos CaP controle)	Faixa Etária	Rastreamento	Paciente acompanhado
Schröder <i>et al.</i> 2012a (Europeu)	Clínico randomizado	72.891 (6963)	89.352 (5396)	55–69 anos	PSA ≥ 3 ng/mL*	Pelo pesquisador/média de 11 anos.
Andriole <i>et al.</i> 2009 (Americano)	Clínico randomizado	38 340 (4250)	38 345 (3815)	55–74 anos	PSA ≥ 4 ng/mL + TR**	Pelo médico pessoal/média de 10 anos

*PSA ≥ 3 ng/mL → TR+TRUS+biópsia O rastreamento foi realizado em 1 centro a cada 2 anos nos demais a cada 4 anos; TR- toque retal; TRUS- ultrassom-transretal.

** PSA ≥ 4 ng/mL + TR: Rastreamento realizado com PSA anual durante 6 anos e toque retal durante 4 anos.

Tabela 5 – Análise comparativa dos estudos quanto ao impacto na mortalidade

Estudo	Mortalidade
Schröder <i>et al.</i> , 2012a	RR= 0.79 (95% CI, 0.68 to 0.91; P=0.001), redução de 21 %.
Andrioli <i>et al.</i> , 2012.	RR = 1,09, 95% CI = 0,87 a 1,36), sem redução significativa.

3.6.2 ESTUDOS QUE ABORDARAM ESTADIAMENTO

Três estudos foram incluídos para avaliar alterações no estadiamento do câncer de próstata após adoção de algum método de rastreamento com níveis de PSA. Dois estavam disponíveis na base de dados SCOPUS e um no PUBMED, publicados em língua inglesa, tratavam-se de dois estudos de coorte e um ensaio clínico (braço do estudo ERSPEC).

Os artigos eram dos seguintes locais: Brasil, Europa e Inglaterra (Faria *et al.*, 2011; Schröder *et al.*, 2012 e Pashayan *et al.*, 2009, respectivamente).

Faria *et al.* (2011) teve o objetivo de comparar as características clínicas e patológicas dos cânceres detectados no programa de rastreamento realizado no Hospital do Câncer de Barretos (HCB) contra os detectados no sistema de saúde público habitual que eram encaminhados ao HCB por municípios e estados vizinhos por seus médicos primários para tratamento nesta instituição. O método de rastreamento utilizado no HCB foi elaborado com as seguintes diretrizes: dosagem do nível de PSA total e livre mais toque

retal. Os seguintes parâmetros foram utilizados para indicação de biópsia: PSA total $\geq 4,0$ ng/mL; PSA total $\geq 2,5$ ng/mL e $\leq 3,9$ ng/mL com o percentual de PSA livre/total $<15\%$; um TR suspeito.

Aos indivíduos rastreados pela unidade móvel do HCB foi chamado Grupo I, 500 homens de 13.754 homens cujos cânceres foram detectados através do programa de rastreio realizado de janeiro de 2005 a dezembro de 2007. Dos homens selecionados, 70,5% nunca haviam realizado dosagem de PSA e 72,3% nunca haviam realizado um exame toque retal. Todos os homens tinham mais de 45 anos.

Aos controles chamaram Grupo II, consistiu de 2.731 homens encaminhados para avaliação e tratamento no BCH, cujos tumores foram detectados durante o mesmo período (janeiro de 2005 a dezembro de 2007) por causa de testes com ambos PSA e TR.

Todos os pacientes (grupo I e II, com diagnóstico de CaP) foram tratados com o tratamento padrão para câncer de próstata. Os principais achados para estadiamento comparando indivíduos triados e encaminhados indicam que há benefício nos primeiros. Foram eles: menor pontuação Gleason da biópsia, menor evidência clínica de metástases linfática e à distância, melhor estágio clínico no momento do diagnóstico, maior número de tumores confinados ao órgão.

Entretanto, o estudo apresenta várias limitações salientados pelos próprios autores, como estudo não randomizado, não prospectivo e que os homens encaminhados para o tratamento poderiam resultar da primeira visita médica devido aos sintomas (rastreo oportunístico), e não por rastreio sistemático. Não pode determinar o número de avaliações anteriores antes do diagnóstico (ou mesmo se houve – favorecendo contaminação) e não consegue comparar com dados pós-operatórios na peça cirúrgica, que são mais confiáveis.

Estes autores acreditam que as diferenças nas características clínicas e patológicas observadas entre os grupos justificam esforços para a triagem do câncer de próstata no Brasil. E conclui que as unidades móveis podem ser ferramentas importantes para permitir a possibilidade de rastreio do câncer da próstata em populações com dificuldade de acesso aos cuidados de saúde.

Schröder *et al.* (2012) objetivaram comparar a incidência de doença metastática, não só no diagnóstico, mas também durante o acompanhamento posterior, com análise de braços do estudo ERSPC em quatro grandes centros. O desenho do estudo segue as mesmas definições do grande estudo Europeu acima descrito e referenciado. A faixa etária foi 55-69 anos, o acompanhamento dos casos de câncer no grupo-controle era a cada 6 meses com revisão de prontuários. Nenhum esquema de acompanhamento diferenciado foi estabelecido no protocolo ERSPC, mas os pacientes com doença progressiva eram normalmente verificados a cada 3 – 6 meses para PSA e estado clínico. Exames ósseos foram geralmente realizados em homens com dor óssea ou suspeita de metástase, bem como em homens com valores de PSA de >20 ng/mL e/ou altas pontuações do escore de Gleason (>7). Procedimentos semelhantes foram seguidos para os doentes em ambos os braços dentro de todos os centros.

Para confirmação diagnóstica de metástase foram realizadas cintilografia óssea ou raio-x. Em situações duvidosas, tomografia computadorizada ou ressonância magnética foram usadas para confirmar ou excluir a doença metastática. Os doentes com um valor de PSA > 100 ng/mL foram considerados como tendo a doença metastática mesmo se estudos de imagem não foram positivos para metástase.

O estudo diferencia entre indivíduos encontrados com doença metastática no momento do diagnóstico, ou dentro de 3 meses após o diagnóstico de CaP, e indivíduos com a doença metastática diagnosticada durante o acompanhamento, ou seja, identificada >3 meses após o diagnóstico de CaP e após tratamento inicial. O acompanhamento com avaliação do PSA e parâmetros clínicos começou na randomização.

Um dos achados foi a relação significativa entre indivíduos com diagnóstico de metástase após avaliação cintilográfica e raio-x e os que não foram comprovados por esses exames mas adotado nível de PSA >100 ng/mL como indicativo de metástase. Este achado poderia justificar o uso de PSA >100 ng/mL como um substituto para categorizar a doença em estágio M1 segundo TNM. Outro achado importante é (relevando possíveis vieses) que em indivíduos rastreados há maior incidência de metástase no rastreio inicial que durante o seguimento o que favoreceria a adoção do rastreio para redução de doença metastática ao diagnóstico de CaP, no entanto, para redução durante o seguimento (após tratamento inicial de CaP) os dados são inconsistentes.

O estudo conclui que apesar dos resultados serem clinicamente relevantes não alteram as desvantagens principais de rastreio, especificamente sobrediagnóstico, que até agora têm impedido a introdução de triagem para CaP na maioria dos países. Também ressalva a falta de informação sobre os tratamentos secundários, a exemplo da privação de andrógeno, o que revela mais uma fraqueza do estudo.

Pashayan *et al.* (2009) compararam indivíduos com diagnóstico de câncer de próstata rastreados pelo nível de PSA sérico com indivíduos que tiveram o diagnóstico de câncer de próstata mas que apresentavam doença clínica. O objetivo foi analisar se há alteração no estágio da doença e variação no escore de Gleason. Os dados foram coletados de um estudo intitulado ProtecT, detalhes em <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20141297>. Entre 2002 e 2005, 1.514 homens com idades entre 50-69 anos foram identificados com câncer de próstata detectados no rastreio com exame de PSA. No mesmo período, 2.021 homens com idades entre 50-69 anos, com diagnóstico clínico de câncer de próstata foram registrados em um centro de registro de câncer no leste da Inglaterra. Utilizando análise de regressão logística e controle de idade, a razão de chances (OR) para o estágio avançado (estágio TNM T3 e acima) do câncer de próstata entre o grupo detectado com rastreio PSA em comparação com os tumores clinicamente diagnosticados foi diminuído. A evidência de que a mudança de fase difere por escore de Gleason foi avaliada através do teste de razão de verossimilhança para interação.

Os resultados mostraram doença mais avançada entre os cânceres detectados clinicamente quando comparados aos detectados através do rastreio com PSA (OR= 0,47, 95% CI 0,39-0,56). Os tumores detectados com PSA tinham uma mudança substancial no estágio de doença onde a pontuação de Gleason foi < 7 (OR= 0,52; 95% CI 0,36 - 0,77; P < 0,001), mas não mostrou nenhuma mudança quando o escore de Gleason foi de 7 ou mais (OR= 0,84; 95% CI 0,66-1,07; P = 0,1). O estudo conclui que houve evidência de interação entre o modo de detecção e classificação de Gleason (P = 0,03). No entanto, chama atenção a possibilidade da mudança estágio do câncer ser parcialmente explicado pelo viés de comprimento ou sobrediagnóstico. As tabelas 6 e 7 a seguir mostram os principais aspectos dos estudos.

Tabela 6 – Análise comparativa dos trabalhos quanto à metodologia utilizada

Estudo	Nºtotal rastreado (casos CaP)	Nºtotal controle (casos CaP)	Faixa etária	Rastreo	Período/ seguimento	Paciente acompanhado
Schröder <i>et al.</i> , 2012b (Europeu)	36 270 (3940)	40 543 (2744)	55-69 anos	PSA ≥ 3 ng/mL *	Médio 12 anos (9,1-14,9)	Pelo pesquisador (3 – 6 meses em prontuário)
Faria <i>et al.</i> , 2011 (Brasileiro)	13.754 (500)	2.731 (2.731)	50 e 69 anos **	PSA ≥ 4,0 ng/mL; PSA ≥ 2,5 ng/mL e ≤ 3,9 ng/mL com PSA livre/total de <15%; um TR suspeito.	2005 - 2007	Rastreo único/durante tratamento
Pashayan <i>et al.</i> , 2009 (Inglês)	43.842 (1514)	2.435 (2.435)	50-69 anos	Dosagem PSA >3 ng/ml	2002-2005	Por pesquisadores (ProtecT)/ Coleta em centro de informação (ECRIC)

* PSA ≥ 3 ng/ml → TR+TRUS+biópsia: O rastreo foi realizado em 1 centro a cada 2 anos e 3 centros a cada 4 anos; TR- toque retal; TRUS- ultrassontransretal.

** No grupo I 56,8% dos homens com idade entre 50 e 69 anos média 67,6 (46 e 92 anos); no grupo II 53,9% dos homens com idade entre 50 e 69 anos média 67,9 (36 a 98 anos)

ProtecT: Prostate Testing for Cancer and Treatment

ECRIC: Eastern Cancer Registry and Information Centre

Tabela 7: Análise comparativa dos estudos quanto ao impacto no estágio da doença

Estudo	Gleason <7 %	Gleason ≥7 %	Metástase %
	Casos VS Controles	Casos VS Controles	Casos VS Controles
Schröder <i>et al.</i> , 2012b	64% VS NR *	15.6% VS NR **	6,4% VS 15%
Faria <i>et al.</i> , 2011	77.8% VS 61.2%	34% VS 46,3%	3,0% VS 9,3%
Pashayan <i>et al.</i> , 2009	71% VS 45%	29% VS 55%	13% VS 24%

NR*: Não Referido dados do escore Gleason para os controles; nos casos pode haver distorção devido classificação adotada para baixo risco: estágio clínico T1, T2 com escore Gleason ≤ 6 e risco intermediário: estágio clínico T1, T2 com escore Gleason < 7, e T3 com escore Gleason ≤ 7;

NR**: Não Referido dados do escore Gleason para os controles; nos casos pode haver distorção devido classificação para alto risco: estágio clínico T1, T2, ou T3 com escore Gleason 8–10 ou estágio clínico T4 com qualquer escore Gleason.

4. DISCUSSÃO

Na nossa revisão, uma das maiores dificuldades foi encontrar artigos que permitissem a análise comparativa da mortalidade e estágio da doença em pacientes com e sem rastreio pelo PSA. Esta impossibilidade foi relacionada às diferenças metodológicas dos estudos encontrados, principalmente relacionadas aos tipos de rastreamento, nível de PSA definidor de conduta e intervalo de tempo entre as mensurações. Segundo o Ministério da Saúde (MS), a Organização Mundial de Saúde (OMS) define três possíveis classificações para rastreamento, são elas: **Rastreamento organizado** – dispensado, por meio de planejamento ativo, a pessoas convidadas, tendo frequência e faixa etária pré-definidas; **Rastreamento seletivo** – de modo seletivo, para um subgrupo já identificado como de maior risco de ter uma doença; **Rastreamento oportunístico** – oferecido, de modo oportuno, ao indivíduo que, por outras razões, procura os serviços de saúde. (disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf). Além do intervalo e tipo de rastreio, que por vezes variou ao longo dos anos em um mesmo estudo, o nível do PSA que indicou a biópsia também variou de trabalho para trabalho e por vezes em um mesmo estudo ao longo dos anos (Collin *et al.*, 2008; Marcella *et al.*, 2008; Pelzer *et al.*, 2008; Ulmert *et al.*, 2008; Pashayan *et al.*, 2009; Faria *et al.*, 2011; Andriole *et al.*, 2012; Neppl-Huber *et al.*, 2012; Schröder *et al.*, 2012a; Schröder *et al.*, 2012b). Estes fatos descaracterizam uma revisão sistemática do assunto, porém proporcionam uma revisão crítica comparativa dos principais artigos sobre o impacto da mensuração do PSA na mortalidade e estágio clínico dos pacientes.

Nos estudos em geral, a definição de rastreio para câncer de próstata utilizando mensuração do PSA perpassou pelas três definições sugeridas pela OMS. Quando estabelecido uma classificação para o rastreio, encontram-se diferentes instrumentos para tal (a exemplo, PSA; PSA + TR; a relação PSA livre/PSA total; ou mesmo a associação de vários para a tomada de decisão); outro aspecto relacionado ao rastreio é o ponto de corte de níveis de PSA para indicação de biópsia (≥ 3 ng/mL; ≥ 4 ng/mL). Inclusive os dois estudos incluído para análise de mortalidade em nossa revisão, embora muito semelhantes, utilizaram diferentes abordagens metodológicas. De fato, o nível do PSA e os períodos de intervalo de medida foram distintos para os trabalhos europeu (PSA > 3ng/l, realizado de 2/2 anos ou 4/4 anos, a depender do centro) e americano

(PSA > 4ng/l, anual). Estudos excluídos corresponderam a estudos retrospectivos, de difícil comparação e sem metodologia clara. Apenas para exemplificar estas diferenças estudos asiáticos consideraram que uma medida de PSA de 2 a 10ng/l determina repetição do PSA + avaliação de outros parâmetros e só depois determinam a biópsia (Kitagawa *et al.*, 2011 e Kobayashi *et al.*, 2012). Outro ponto foi a adesão ao protocolo pelos pacientes, que a princípio parece idêntica nos dois trabalhos, de cerca de 80%. Entretanto, observa-se que nem todos os pacientes compareceram para todas das mensurações do PSA nestes estudos, declarado no europeu (pelo menos um teste em 82% dos pacientes) e não especificado no estudo americano. Estas discrepâncias metodológicas refletem a ausência de evidência de um método ideal, resultando na adoção de múltiplos métodos. Isto se deve principalmente a linha tênue entre rastreio capaz de detectar casos que evoluirão para carcinomas clinicamente evidentes e casos incipientes considerados sobrediagnóstico. (Pelzer *et al.*, 2008; Wolters *et al.*, 2012).

Em relação ao rastreio do PSA e mortalidade por CaP inicialmente encontramos 10 artigos, muitos afluentes dos dois grandes estudos, principalmente do europeu pois cada país publicou o seu trabalho isoladamente. Outros estudos apresentavam as mais variadas abordagens, desde estudos históricos retrospectivos (era pré-PSA e pós-PSA) em base de dados até análise por modelos matemáticos específicos (Collin *et al.*, 2008; Etzioni *et al.*, 2008; Cross *et al.*, 2011; Gulati *et al.*, 2011). Após exclusão restaram dois grandes estudos - salvo possíveis erros metodológicos na busca ativa, o estudo europeu (“*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*“ (ERSPC)) e o estudo americano (*The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*) (Schröder *et al.*, 2012a e Andriole *et al.*, 2012, respectivamente). Estes estudos foram considerados à primeira vista contraditórios quanto ao impacto do rastreamento na mortalidade. Enquanto o estudo americano (PLCO) afirma não haver redução significativa de mortalidade após um seguimento médio de 13 anos, o estudo europeu (ERSPC) afirma que a forma de rastreamento proposto reduz relativamente 21% da mortalidade para a faixa etária de 55 – 69 anos quando comparado ao controle. A grande crítica ao trabalho do PLCO foi o desenho do estudo: os pacientes foram comunicados que seriam randomizados em dois grupos, sendo que o grupo controle não faria o exame de PSA. Entretanto, os muitos pacientes do grupo controle solicitaram aos seus médicos o exame, gerando neste grupo um alto índice de contaminação. O estudo PLCO chega a relatar 53% de contaminação em seus controles (realizaram PSA e/ou

TR), já no estudo ERSCP estas taxas são menores, de cerca de 20%. No estudo Brasileiro (Faria *et al.*, 2011) a taxa de contaminação foi estimada em 29%. Se por um lado esta contaminação limita a interpretação dos resultados acerca do valor do PSA, por outro lado é uma constante nos diversos trabalhos, refletindo a importância atribuída à dosagem dos níveis de PSA na tomada de decisão na prática clínica.

Segundo Gulati *et al.* (2012) a contaminação do grupo controle limitou substancialmente a capacidade do estudo PLCO identificar um benefício significativo do rastreio. Apesar desta contaminação impedir conclusões acerca da redução de mortalidade em população rastreada e não rastreada, o estudo permitiu deduzir que o rastreio anual não reduz a mortalidade em relação ao rastreamento oportunístico, este tipo de rastreio aumentou progressivamente a partir dos anos 90, principalmente nos EUA. Enquanto antes de 1990 apenas 0,3% dos pacientes com CaP haviam realizado PSA, a partir dos anos 90 cerca de 73% tinham realizado mais de uma medida atingindo 78% de pacientes rastreados a partir de 2000 (Cross *et al.*, 2012). Segundo Collin *et al.* (2008) a adesão a este rastreio nos EUA foi superior ao observado no Reino Unido o que explica a menor contaminação do trabalho europeu.

Vários estudos salientam que o uso do rastreio de CaP pelo PSA aumentou o número de diagnóstico de casos incipientes e que possivelmente não precisavam de tratamento (Pelzer *et al.*, 2008). Entretanto, o estudo americano não mostrou diferença significativa na incidência do diagnóstico de CaP entre o grupo rastreado (7.3%) e não rastreado (6%), já no estudo europeu a incidência cumulativa foi nitidamente superior no grupo rastreado (8.2%) que no não rastreado (4.8%). Novamente, isto pode ser apenas demonstrar a contaminação do estudo americano que quase iguala os dois grupos a condições de rastreados. A maioria dos diagnósticos de CaP em ambos os estudos ocorreram na primeira mensuração do PSA e eram tumores localizados, provavelmente correspondendo a história natural da doença, ou seja, considerando a alta sensibilidade da mensuração do PSA e do tempo necessário para o desenvolvimento do carcinoma, o intervalo entre as medidas pode não corresponder ao tempo necessário para a evolução e manifestação de um novo caso.

Considerando que os dois estudos randomizados não concluem com segurança acerca dos benefícios do rastreio na mortalidade, procuramos identificar artigos com outras abordagens que pudessem ajudar nesta discussão. Os artigos históricos

comparam a mortalidade pelo CaP na era pré-PSA e pós-PSA e, em geral, apontam para redução da mortalidade com o rastreamento usando o PSA (Tabela 8). Segundo Boucardy *et al.* (2008) os países com maior prevalência do rastreamento exibem uma nítida tendência a redução na mortalidade. Entretanto, esta redução da mortalidade após o rastreamento com PSA (4,17% ao ano) nos EUA tem como contra partida o maior número de diagnósticos de carcinomas incipientes, ou seja, de carcinomas que possivelmente não precisavam de tratamento, chamado *overdiagnosis*. Enquanto a incidência do diagnóstico de CaP era cerca de 1,3% antes dos anos 90, esta incidência sobe para cerca de 8% após o rastreamento com PSA (Larañaga *et al.*, 2010). Em paralelo, a mortalidade por CaP diminuiu as taxas de redução de 0,7 passaram a 3,6%.

Apesar de indicar uma tendência da mensuração do PSA acompanhar a redução da mortalidade, estes estudos históricos são criticáveis, pois os dados são extraídos de banco de registros por vezes incompletos ou com variação dos critérios ao longo do tempo (estadiamento, tipo histológico) o que altera o resultado. Outra crítica é a possível atribuição de morte a CaP apenas pelo paciente ter a doença diagnosticada, o que ocorreu principalmente antes dos anos 90. Isto contribuiria para aumento da mortalidade por CaP antes de 1990, coincidindo com ausência de mensuração do PSA, e redução posterior devido a melhor acurácia dos dados. Assim todos os estudos históricos, não incluídos na nossa análise direta, apontam que o rastreamento aumentou a incidência do diagnóstico e reduziu a mortalidade, porém reconhecem a influência do *overdiagnosis* após o rastreamento pelo PSA.

A polêmica causada por estes dois estudos (PLCO e ERSPC), aparentemente antagônicos, quanto ao real benefício do rastreamento pelo PSA tem levado a aplicação de modelos matemáticos para determinar os benefícios do rastreamento (Tabela 9). Etzione *et al.* (2008) utilizando dois modelos matemáticos de grupos independentes e considerando o impacto na mortalidade, concluíram que o rastreamento induz detecção precoce, porém a redução na mortalidade não pode ser atribuída isoladamente a esta prática, e possivelmente deva ser também atribuída à melhoria do tratamento. Estes dados são corroborados por Gulati *et al.* (2011) que utilizando 3 modelos matemáticos independentes de história natural de câncer de próstata (FHCRC, MISCAN, UMISCH) projetam o risco de progressão clínica e de morte sem rastreamento e tratamento. Assim, estima que 20 a 33% dos homens apresentam CaP subclínico e destes 38% a 50% vão

progredir para câncer clínico e finalmente 12 a 25% destes morrem sem tratamento ou rastreio. Adicionalmente, este estudo indica que o risco de pacientes com 60 anos ou menos detectarem CaP com escore de Gleason 2-7, sem o rastreio, é de 67 a 93% e o risco de morte para estes pacientes, na ausência de tratamento, é de 23 a 34% (Gulati *et al.*, 2011a).

Tabela 8: Artigos históricos comparando mortalidade na era pré-PSA e pós- PSA (após 1990)

Autor, ano	Local	Resultado Pós-PSA	Limitações
Cross <i>et al.</i>, 1012	Wisconsin, USA	Indeterminado (20 casos de morte por PCA, 11 sem rastreio)	Registro limitado de mortes na população por PCA (apenas 20)
Oberaigner <i>et al.</i>, 2012	Tyrol, Austria	Reduz mortalidade	Não indica rastreio por não saber quantos foram <i>overdiagnosis</i>
Neppl-Huber <i>et al.</i>, 2011	Europa e USA	Reduz mortalidade (grande variação entre países)	Muita variação na sobrevida, independente do CAP
Larrãnga <i>et al.</i>, 2010	Espanha	Reduz mortalidade	Dados não confiáveis de atribuição de mortalidade nos anos pré-PSA
Collin <i>et al.</i>, 2008	Europa e USA	Reduz mortalidade Maior queda nos EUA que Europa	Rastreio mais eficiente ou dados menos confiáveis?
Bouchardy <i>et al.</i>, 2008	38 países europeus e USA	Reduz mortalidade (3 perfis distintos, queda acentuada, moderada e elevação)	Relaciona com o uso do PSA, não considera <i>overdiagnosis</i>

Transpondo para números no perfil menos otimista 8% homens morreriam sem tratamento, enquanto no perfil mais otimista 0.9% ao ano. Estas projeções matemáticas são inferiores ao trabalho randomizado do grupo europeu, porém mesmo dentro dos trabalhos afluentes do estudo europeu há uma variação da redução de mortalidade (Schröder *et al.*, 2009). O impacto do rastreio na redução da qualidade de vida, utilizando como base o estudo ERSPC segundo Heijnsdijk *et al.* (2012) ainda não permite a recomendação universal desta prática.

Tabela 9: Modelos matemáticos que avaliam o impacto do rastreio usando PSA na mortalidade

Autor, ano	Modelo usado	Estudo analisado	Resultado	Ponderações
Heijnsdijk <i>et al.</i> , 2012	MISCAN	ERSPC	Reduz mortalidade (p/prevenir uma morte tem que rastrear 98 e detectar 5CAP	O <i>overdiagnosis</i> impe de recomendação do rastreio
Gulati <i>et al.</i> , 2011b (dezembro)	Próprio	ERSPC	Reduz mortalidade (p/prevenir uma morte tem que rastrear 262 e detectar 9 CAP	O benefício a longo prazo é maior que a curto prazo : deve-se melhorar a estratégia do rastreio
Gulati <i>et al.</i> , 2011a (maio)	FHCRC MISCAN UMICH	História natural	Reduz mortalidade 20 a 33% dos homens terão CA subclínico, destes 38% a 50% vão ter câncer clínico e destes 12 a 25% morrerão sem screening/tratamento	Pior para pacientes com menos de 60 anos
Etzione <i>et al.</i> , 2008	MISCAN UMICH	História natural com e sem rastreio	Reduz mortalidade 70% redução mortalidade 45% redução de mortalidade	Rastreio apenas não explica (evolução do tratamento?)

MISCAN: Análise do *screening* por micromanipulação

FHCRC: Modelo desenvolvido pelo Fred *Hutchinson Cancer Research Center*

UMICH: Modelo da Universidade de Michigan

Outro aspecto relacionado ao benefício do rastreio seria a detecção precoce do carcinoma, portanto, em fase curativa. Andriole *et al.*, 2012 e Schröder *et al.*, 2012a mostraram que a maioria dos carcinomas foram detectados na primeira mensuração do PSA, predominantemente localizados e possuíam um grau histológico baixo (5 a 6 de Gleason). No estudo americano não houve diferença de estágio da doença quando se comparou pacientes rastreados (60% estágio I ou II, 2% estágio III e 36% estágio IV) e não rastreados (52% estágio I ou II, 4% estágio III e 39% no estágio IV) (Andriole *et al.*, 2012). No estudo europeu não há distribuição dos CaP por estágios, embora citem que mais de 50% estavam em estágios iniciais. Este estudo tenta fortalecer o rastreamento comparando os casos avançados (com metástase) no grupo rastreado e não rastreado. Um fato citado como inexplicável é que independente do rastreio muitos pacientes com diagnóstico precoce progredem inexoravelmente para metástase (Schöder *et al.*, 2012b). Este fato se deve muito provavelmente a desconsideração a outros critérios anátomo-patológicos reconhecidos como prognósticos e apenas avaliáveis na

prostatectomia. Desde que apenas na menor parte dos casos foi realizada a prostatectomia (40% dos casos nos dois estudos) os dados de biópsias não puderam ser confrontados com o diagnóstico definitivo de peça cirúrgica. O estudo americano por Andriole *et al.* (2012) conclui que não há diferença de estágio entre os pacientes rastreados e não rastreados, porém novamente o efeito da contaminação do grupo controle deve ter influenciado estes resultados. Estudos isolados, artigos históricos e modelos matemáticos indicam que o rastreio permite a detecção de casos menos avançados e esta diferença é significativa (Tabela 6, 7 e 10).

Apesar das diferenças apontadas nas abordagens dos estudos europeu e americano e na possível contaminação deste último, uma metanálise recente comparando estes estudos argumenta que a evidência atual não suporta o uso rotineiro de triagem para câncer de próstata com antígeno específico da próstata, com ou sem exame de toque retal (Djulgovic *et al.*, 2010). Os principais aspectos considerados para a não recomendação do rastreamento é a carência de dados elucidativos quanto aos possíveis casos sobrediagnosticados e carcinomas indolentes. A chance de superdiagnóstico é maior em pacientes rastreados (17.4%) que em pacientes não rastreados (8.9%), por outro lado o subdiagnóstico em pacientes rastreados é menor (18%) que os pacientes não rastreados (42%). Embora a conclusão dessa metanálise por falta de argumentos para recomendação do rastreio fosse esperada, o achado na literatura de uma metanálise foi uma surpresa ao final desta revisão, visto que na nossa opinião existem diferenças metodológicas suficientes para inviabilizar uma comparação sistemática dos resultados.

Tabela 10: Impacto do rastreio no estagio da doença ao diagnóstico estudos originais comparativos (com e sem rastreio)

Autor, ano	Local/ Estudo	Objetivos	Resultado	Ponderações
Faria et al., 2011	Barretos, SP- Brasil	CAP por rastreio (500/13754) dos referendados (2731)	Gleason menor, tumor mais localizado e menor índice de metástase	Rastreio único
LiXiIn et al., 2011	Nanjing, China	Compara 58 por rastreio e 82 diagnosticado clinicamente	PSA, Gleason significativamente inferior e estágios mais localizados (s)	Rastreio único
Schröder et al., 2012b	Roterдам, ERSPC	Compara risco de metástase com e sem rastreio	Reduz em 30% risco de metástase em rastreados	Independente do rastreio casos evoluem para metástase
Andriol et al., 2012	USA	Compara CAP rastreado do não rastreado	Não mostra diferença. Gleason maior no rastreado	Contaminação do grupo controle
Andriole et al., 2009	USA	Compara CAP rastreado do não rastreado	Gleason e Estágio igual nos dois grupos	Contaminação do grupo controle

OUTROS TIPOS DE ESTUDOS QUE AVALIAM IMPACTO NO ESTAGIO

Cross et al., 2012	Wisconsin, USA	Estágio pré e pós PSA	Estágios mais avançados (p<0.001)	Série histórica. Sem PSA igual a rastreio oportunístico
Etzioni et al., 2008	Seattle, USA	Modelo matemático FHCRC	Menos 80% de CaP avançado com rastreio	Limitações de um modelo matemático

5. CONCLUSÃO

Considerando: a) que o estudo americano apresenta um viés que limita a sua utilização b) que o estudo Europeu indica que o rastreio usando o PSA reduz a mortalidade e detecta CAP em estágios iniciais; c) que os estudos históricos e aqueles baseados em modelos matemáticos, embora limitados, corroboram com o papel do PSA na redução da mortalidade d) que os estudos comparativos indicam que os carcinomas detectados com rastreio apresentam aspectos mais favoráveis (menor grau histológico e estágios localizados ao diagnóstico) concluímos que o rastreio oportunístico ou sistemático, a partir de 50 anos detecta carcinomas mais precoces e reduz a mortalidade por esta doença.

Verificamos que o problema não reside no diagnóstico precoce da doença e sim na incapacidade de distinguir à biópsia carcinomas insignificantes dos significantes e ainda aqueles que independente da detecção precoce tem maior propensão para metástase. Portanto, há necessidade de estudos abrangentes que avaliem novos marcadores prognósticos clínicos, anátomo-patológicos e moleculares e possibilitem prever o comportamento biológico do CaP direcionando condutas individualizadas para cada caso. Favorecendo isto alguns estudos tem proposto para casos com diagnóstico de CaP focal em único fragmento, com PSA baixo, conduta expectante chamada “sobrevida assistida”. Diante do desconforto e redução da qualidade de vida proporcionada pelo tratamento desnecessário de casos incipientes, a melhor proposta seria a participação ativa dos pacientes na tomada de decisão, após expostos os riscos e benefícios. Precisa-se ainda avaliar a situação do CaP em países subdesenvolvidos onde o rastreio não é prevalente o que poderá introduzir novos argumentos neste debate.

6. ABSTRACT

Studies have questioned the cost effectiveness of prostate specific antigen (PSA) screening for detecting prostate carcinomas. This study aimed a systematic review of literature to evaluate the impact of PSA screening on mortality and on the stage of disease. Ten articles were preselected from PUBMED, SCOPUS and LILACS databases, and using inclusion, exclusion criteria and qualitative assessment. Two large randomized studies, one American and one European, were selected to evaluate the impact on mortality. Three articles assessed the impact of screening on prostate cancer stage. While the American randomized study showed no difference in mortality and clinical stage from the group screened and unscreened by PSA, the European study showed reduced mortality by up to 21% of the cases and early stages of the disease in screened group. Both studies showed limitations, while the American study showed contamination of the control group, the European study used some different criteria for selection in different countries over the years. As an example, the Spanish arm of European study showed contradictory aspects, supporting the American study. On the other hand, corroborating the European study, epidemiological studies using mathematical models and historical data indicate that screening has an impact in reducing mortality and to detect early-stage disease. In conclusion the contrasting results not only become the most contentious issue, but also precludes recommendation of systematic PSA screening. However, it was clear that this practice has been widely used, as evidenced in contamination control study in the U.S. There is a consensus recommending caution in the use of screening with PSA, due to increased morbidity resulting from incipient diagnosis of CP which did not require treatment. We are confident that the problem is not the diagnostic by PSA screening, but the absence of criteria to distinguish incipient carcinomas of who will progress to disseminated disease. In this way the best proposal is that patients must actively participate in decision making, after exposed to the risks and benefits.

Keywords: PSA screening, prostate carcinoma, mortality

7. REFERÊNCIAS

1. Amaral-Lopes S. Fungemia no período neonatal: Análise secundária de dados. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia 2011.
2. Amy S. Duffield; Jonathan I. Epstein. Detection of Cancer in Radical Prostatectomy Specimens With no Residual Carcinoma in the Initial Review of Slides. *Am J Surg Pathol* 2009.
3. Andriole GL, Crawford ED, Robert L. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310-9.
4. Andriole GL, Crawford ED, Robert L, et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *JNCI* 2012.
5. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina [<http://www.projetodiretrizes.org.br>]. Projeto Diretrizes – Câncer de Próstata: Prevenção e Rastreamento. [Acesso em Nov. 2011]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/03-BiópsiaPros.pdf.
6. Bergdahl AG, Aus G, Lilja H, and Jonas Hugosson. Risk of Dying From Prostate Cancer in Men Randomized to Screening. *Cancer* 2009; 115: 5672–9.
7. Bostwick DG and Bostwick KC. ‘Vanishing’ prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long-term follow-up in 38 cases. *Bju international* 2004.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. ABC do Câncer: Abordagem Básica para Controle do Câncer – Rio de Janeiro, RJ; INCA 2011.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto nacional do câncer. Informações sobre o desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil. [Acesso em: 3 Nov de 2012]. Disponível em: <http://inca.gov.br>.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [<http://inca.gov.br>]. Tipos de câncer: Próstata. [Acesso em 03 de Nov. 2012]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>.
11. Canadian Task Force on Preventive Health Care, 1994 [<http://www.ctfphc.org/>]. U.S. Preventive Service Task Force, 2007. [Acesso em Nov. 2011]. Disponível em: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspSprca.htm>.

12. Cao D, Hafez M, Berg K, et al. Little or No Residual Prostate Cancer at Radical Prostatectomy: Vanishing Cancer or Switched Specimen?: A Microsatellite Analysis of Specimen Identity. *Am J Surg Pathol.* vol. 29, no 4, 2005.
13. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975–2004: an ecological study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 445–52.
14. Cross DS, Ritter M and Reding DJ. Historical Prostate Cancer Screening and Treatment Outcomes from a Single Institution. *Clinical Medicine & Research.* 2011 vol. 10, Number 3: 97-105.
15. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010; 341: c4543.
16. Downes MR, Byrne JC, Pennington SR, Dunn MJ, Fitzpatrick JM, Watson, RW. Urinary markers for prostate cancer. *BJU Int.* 2007; 99:263-8.
17. Eble JN, Saule G, Epstein JI, Sesterhenn IA. (Eds.) world Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004.
18. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control.* 2008 March; 19(2): 175–181.
19. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: study protocol 1994, admission criteria and minimal data set. Section 4.0: definitions, 4.1 age groups. [Acesso em Jan. 2013]. Disponível em: <http://www.erspc.org/publist.php>.
20. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, et al. Comparison of Clinical and Pathologic Findings of Prostate Cancers Detected Through Screening Versus Conventional Referral in Brazil. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2011, Vol. 9, Nº. 2.
21. Guidugli F. Prevenção e tratamento da leptospirose: Revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados com metanálises. Tese de Doutorado Escola Paulista de Medicina 2000.
22. Gulati R, Wever EM, Tsodikov A, et al. What If I Don't Treat My PSA-Detected Prostate Cancer? Answers from Three Natural History Models. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 20(5) May 2011.

23. Gulati R, Mariotto AB, Chen S, et al. Long-term Projections of the Number Needed to Screen and Additional Number Needed to Treat in Prostate Cancer Screening. *J Clin Epidemiol.* 2011 December ; 64(12): 1412–1417.
24. Health Technology Assessment, 1997 [<http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon102.pdf>]. International Network of Agencies for Health Technology Assessment, 1999. [Acesso em Dez. 2011]. Disponível em: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d_993_prostate_cancer_screening.pdf.
25. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening. *N Engl J Med.* 2012; vol. 367; no.7.
26. Jonathan I. Epstein. An Update of the Gleason Grading System. *The journal of Urology.* Vol. 183, 433-440, February 2010.
27. Kerkhof M, Roobol MJ, Cuzick J, et al. Effect of the correction for noncompliance and contamination on the estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section Rotterdam). *Int. J. Cancer:* 127, 2639–2644 (2010).
28. Kitagawa Y, Mizokami A, Nakashima K, et al. Clinical outcomes of prostate cancer patients detected by prostate-specific antigen-based population screening in Kanazawa City, Japan. *International Journal of Urology* (2011) 18, 592–596.
29. Kobayashi D, Takahashi O, Fukui T, & Glasziou PP. Optimal prostate-specific antigen screening interval for prostate cancer. *Annals of Oncology* 23: 1250–1253, 2012.
30. Larrañaga N, Galceran J, Ardanaz E, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Annals of Oncology* 2010.
31. Lin K, Lipsitz R, Miller T. 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.
32. LiXin Hua, Di Qiao and Bin Xu. Clinical and pathological characteristics of screen-detected versus clinically diagnosed prostate cancer in Nanjing, China. March 2011; Volume 28, Issue 1, pp 357 - 364.
33. Loeb S, Schaeffer EM, Epstein JI. The Vanishing Prostate Cancer Phenomenon. *J. Urology Pathology* 2009.

34. Marcella SW, Rhoads GG, Carson JL, et al. Prostate-Specific Antigen Screening and Mortality from Prostate Cancer. *JGIM* 2008.
35. Miller K, Abrahamsson PA, Akakura K, Debruyned FMJ, Evanse CP, Klotzf PL. The Continuing Role of PSA in the Detection and Management of Prostate Cancer. European association of Urology. Elsevier 2007.
36. Michael J, Barry MD, et al. Screening for Prostate Cancer — The Controversy That Refuses to Die. *The New England Journal of Medicine*, 2009.
37. Moyer VA on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 120-134.
38. Neppl-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, et al. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Annals of Oncology* 23: 1325–1334, 2012.
39. Pashayan N, Pharoah P, Neal DE, Hamdy F, Donovan J, Martin R, Greenberg D, Duffy S. Stage shift in PSA-detected prostate cancers – effect modification by Gleason score. *Journal of Medical Screening*, 2009; Vol. 16; Number 2.
40. Pelzer AE, Colleselli D, Bektic J, et al. Over-diagnosis and under-diagnosis of screen- vs non-screen-detected prostate cancers with in men with prostate-specific antigen levels of 2.0–10.0 ng/mL. *BJU International*. 101, 1223 – 1226, 2008.
41. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2005. National Cancer Institute 2008.
42. Rocco B, Grasso A, Sosnowski R, et al. PSA mass screening: is there enough evidence?. *Central European Journal of Urology*. 2012/ 65/ 1.
43. Rodrigues, Jeorgina Gentil. Como referenciar e citar segundo o Estilo Vancouver. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Rio de Janeiro, 2008.
44. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, et al. Prostate Cancer Mortality Reduction by Prostate-Specific Antigen–Based Screening Adjusted for Nonattendance and Contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European Urology* 56 (2009) 584 – 591.

45. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. Bras. Fisioter. São Carlos*, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.
46. Siegel R, Naishadham, D, Jemal A. *Cancer Statistics, 2012*. *Ca Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29
47. Sociedade Brasileira de Urologia. Diretrizes de Câncer de Próstata: SBU, 2011 [<http://www.sbu.org.br>]. [acesso em 2 Fev. 2013]. Disponível em: <http://www.sbu.org.br/?diretrizes>.
48. Sociedade Brasileira de Urologia [<http://www.projetodiretrizes.org.br>]. Projeto Diretrizes. [Acesso em Nov. 2011]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.-org.br/5_volume/09-CancerMar.pdf.
49. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.
50. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 1812-11.
51. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, et al. Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European Urology*. 2012; Vol. 62; 745 – 752.
52. Ulmert D, Cronin AM, Björk T, et al. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: A case-control study. *BMC Medicine* 2008, 6: 6.
53. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 185-191.
54. Wolters T, Montironi R, Mazzucchelli R, et al. Comparison of Incidentally Detected Prostate Cancer With Screen-Detected Prostate Cancer Treated by Prostatectomy. *The Prostate*. 72:108 - 115 (2012).
55. World Health Organization [<http://www.who.com>]. Health statistics and health information systems. [Acesso em: 18 Nov de 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>, 2012.

Anexos

Anexo 1: Grau de Recomendação

A – Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência
B – Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência
C – Relatos de casos (estudos não controlados).
D – Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Anexo 2 - Formulário para coleta de dados dos estudos.DOS

Estudo: _____ Data: ___ / ___ / ___	
Título resumido: _____	
Referência(s) _____	
Item	Informação a ser coletada
Método	Pergunta da pesquisa: Processo de sigilo da alocação: Avaliação dos desfechos: Medida dos desfechos clínicos primários: Local do estudo: Cálculo do poder estatístico:
Participantes	Critérios de inclusão: Critérios de exclusão: Idade: Gravidade da doença:
Intervenções	Rastreamento com PSA:
Desfechos	Quais são : Lista de todos os desfechos estudados:
Notas	Fontes de investimento: Aprovação ética: Conflito de interesses dos autores:

Anexo 3 – Estudos excluídos na pré-seleção

.Identificação do estudo	Razão para a sua exclusão (objetivo do estudo)
Álvaro <i>et al.</i> (2008)	Carcinoma residual
Andrew <i>et al.</i> (2009)	Revisão
Andrew <i>et al.</i> (2012)	Revisão
Brant <i>et al.</i> (2011)	Estudo de frações do PSA
Bergdahl <i>et al.</i> (2009)	Disponível a atualização em ensaio clínico (2012)
Börgermann <i>et al.</i> (2011)	Indicação para rastreio com PSA
Claartje <i>et al.</i> (2008)	Abordar sinais e sintomas
Crawford <i>et al.</i> (2011)	Estudo de comorbidades
Daniel <i>et al.</i> (2012)	Perfil epidemiológico
David <i>et al.</i> (2008)	Aplicação de questionário
David <i>et al.</i> (2011)	Análise de níveis de PSA menor que 3 ng/mL
Derrick (2011)	Revisão
Eleana <i>et al.</i> (2009)	Aplicação de questionário
Eliney (2010)	Risco
Elise (2011)	Revisão
Emanuele <i>et al.</i> (2010)	Revisão
Frances <i>et al.</i> (2009)	Aplicação de questionário
Fritz (2008)	Revisão
Fritz <i>et al.</i> (2008)	Análise de níveis de PSA menor que 3 ng/mL
Fritz <i>et al.</i> (2009)	Disponível a atualização em ensaio clínico (2012)
Gulati <i>et al.</i> (2011)	Mudança do perfil na era PSA
Hanna <i>et al.</i> (2009)	Aplicação de questionário
Harvey <i>et al.</i> (2011)	Incidência de CaP
Heidi <i>et al.</i> (2011)	Modelo para avaliar risco de CaP
Heidi <i>et al.</i> (2011)	Modelo para avaliar risco de CaP
Heijnsdijk <i>et al.</i> (2012)	Qualidade de vida
Hua <i>et al.</i> (2011)	Mudança do perfil na era PSA
Hugosson <i>et al.</i> (2010)	Disponível a atualização em ensaio clínico (2012)
Jae <i>et al.</i> (2011)	Carcinoma residual
James <i>et al.</i> (2010)	Revisão
Jason (2011)	Revisão
Kathleen <i>et al.</i> (2008)	Perfil epidemiológico
Katia <i>et al.</i> (2008)	Análise de níveis de PSA menor que 3 ng/mL
Kenneth 2009)	Revisão
Kerry <i>et al.</i> (2008)	Aplicação de questionário
Kerkhof <i>et al.</i> (2010)	Análise qualitativa para seguimento dos pacientes
Kilpeläinen <i>et al.</i> (2010)	Diagnósticos falsos-positivo
Kirsten <i>et al.</i> (2009)	Modelo para avaliar risco de CaP
Kitagawa <i>et al.</i> (2011)	Indicação para rastreio com PSA
Kobayashi <i>et al.</i> (2011)	Níveis de PSA da população em estudo
Kyung <i>et al.</i> (2012)	Níveis de PSA da população em estudo

Continua

Anexo 3: continuação

Identificação do estudo	Razão para a sua exclusão (objetivo do estudo)
Lamine <i>et al.</i> (2011)	Importância diagnóstica do PSA
Lane <i>et al.</i> (2010)	Análise qualitativa para seguimento dos pacientes
Leeuwen <i>et al.</i> (2009)	Disponível a atualização em ensaio clínico (2012)
Leeuwen <i>et al.</i> (2012)	Disponível a atualização em ensaio clínico (2012)
Louie <i>et al.</i> (2008)	Perfil epidemiológico
Lucas <i>et al.</i> (2009)	Revisão
Luján <i>et al.</i> (2012)	Disponível a atualização em ensaio clínico (2012)
Maria <i>et al.</i> (2011)	Indicação de biópsia
Mario <i>et al.</i> (2009)	Importância diagnóstica do PSA
Meelan <i>et al.</i> (2011)	Importância diagnóstica do PSA
Meelan <i>et al.</i> (2011)	Análise de níveis de PSA menor que 3 ng/mL
Michael (2011)	Revisão
Michael <i>et al.</i> (2008)	Abordar sinais e sintomas
Michael <i>et al.</i> (2011)	Estudo de frações do PSA
Mireia <i>et al.</i> (2008)	Aplicação de questionário
Naomi <i>et al.</i> (2010)	Perfil epidemiológico
Nigel <i>et al.</i> (2009)	Importância diagnóstica do PSA
Pashayan <i>et al.</i> (2010)	Modelo para avaliar risco de CaP
Patrik <i>et al.</i> (2008)	Estudo de frações do PSA
Patrik <i>et al.</i> (2010)	Importância diagnóstica do PSA
Pierorazio <i>et al.</i> (2011)	Mudança do perfil na era PSA
Ping <i>et al.</i> (2010)	Estudo de frações do PSA
Richard <i>et al.</i> (2011)	Revisão
Robert <i>et al.</i> (2008)	Disponível a atualização em ensaio clínico (2012)
Roderick <i>et al.</i> (2008)	Modelo para avaliar risco de CaP
Roderick <i>et al.</i> (2009)	Carcinoma residual
Roman <i>et al.</i> (2011)	Modelo de história natural da doença
Roobol <i>et al.</i> (2009)	Análise qualitativa para seguimento dos pacientes
Ryosuke <i>et al.</i> (2008)	Relação entre PSA e Obesidade
Sam <i>et al.</i> (2012)	Aplicação de questionário
Shao <i>et al.</i> (2012)	Indicação para rastreio com PSA
Shigeto <i>et al.</i> (2008)	Estudo de frações do PSA
Sigrid <i>et al.</i> (2010)	Mortalidade em procedimento de biópsia
Sigrid <i>et al.</i> (2011)	Carcinoma residual
Simon <i>et al.</i> (2008)	Abordar sinais e sintomas
Stacy <i>et al.</i> (2011)	Estudo de frações do PSA
Stephen <i>et al.</i> (2012)	Indicação de biópsia
Stephenson <i>et al.</i> (2009)	Tratamento
Thomas <i>et al.</i> (2012)	Câncer familiar de mama e próstata
Tineke <i>et al.</i> (2012)	Comparação de tratamento

Continua

Anexo 3 : continuação

Identificação do estudo	Razão para a sua exclusão (objetivo do estudo)
Tineke et al. (2009)	Estudo de frações do PSA
Tuomas et al. (2011)	Diagnóstico falso-positivo
Vera et al. (2010)	Importância diagnóstica do PSA
Vítor et al. (2010)	Prevenção
Vivian et al. (2011)	Perfil socioeconômico da população em estudo
Xiaoye et al. (2012)	Revisão
Yu-Hsuan (2010)	Análise de níveis de PSA menor que 3 ng/mL
Zeliadt <i>et al.</i> (2010)	Indicação para rastreio com PSA

