Rafael Mamprin Stopiglia

CORRELAÇÃO ENTRE PROSTATITE ASSINTOMÁTICA COM PSA ELEVADO E CÂNCER DA PRÓSTATA.

Campinas

2009

Rafael Mamprin Stopiglia

CORRELAÇÃO ENTRE PROSTATITE ASSINTOMÁTICA COM PSA ELEVADO E CÂNCER DA PRÓSTATA.

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-graduação em cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia, área de concentração de Cirurgia.

ORIENTADOR: **Prof. Dr. UBIRAJARA FERREIRA**

CO-ORIENTADOR: **Prof. Dr. WAGNER EDUARDO MATHEUS**

Campinas

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

St73c

Stopiglia, Rafael Mamprin
Correlação entre prostatite assintomática com PSA elevado e câncer da próstata / Rafael Mamprin Stopiglia. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientadores : Ubirajara Ferreira, Wagner Eduardo Matheus
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Prostatite. 2. Antibióticos. 3. Câncer de Próstata. I. Ferreira, Ubirajara. II. Matheus, Wagner Eduardo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Correlation between asymptomatic prostatitis with higth PSA and protate cancer

Keywords:
- Prostatitis
- Antibiotics
- Prostatic neoplasms

Titulação: Mestrado em Cirurgia

Área de concentração: Cirurgia

Banca examinadora:

Profº. Drº. Ubirajara Ferreira

Profº. Drº. Lísias Nogueira Castilho

Profº. Drº. Fernandes Denardi

Data da defesa: 01-07-2009

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Rafael Mamprin Stopiglia

Orientador: Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

Membros:

1. Prof. Dr. Ubirajara Ferreira -
2. Prof. Dr. Lísias Nogueira Castilho -
3. Prof. Dr. Fernandes Denardi -

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 01/07/2009

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família:

À minha esposa Rosane pelo amor incondicional e por me tolerar e orientar em momentos difíceis.

Aos meus filhos Artur e Gustavo que são o real sucesso da minha vida e para quem dedicarei todos os momentos felizes.

Aos meus pais, Antonio e Neusa pelos exemplos de vida e ensinamentos de retidão.

Aos meus irmãos Ricardo e Renata sempre companheiros.

Agradecimentos

Ao Prof. Ubirajara Ferreira por sempre acreditar no meu trabalho e pelas oportunidades oferecidas.

Aos colegas do grupo de urologia oncológica da Unicamp, Prof. Fernandes Denardi, Prof. Wagner Matheus, Dr. Leonardo Reis, Dr. Mauricio Moreira pela força de uma união.

Aos colegas Dr Ronaldo Pamplona (médico radiologista) pela realização das biopsias prostáticas, Dra Ana Silvia Menezes (médica patologista) pela análise anatomopatológica dos fragmentos das biópsias.

Aos médicos residentes de cirurgia e urologia, técnicos do laboratório, bem como ao grupo de enfermagem do Hospital das Clínicas (HC) e Hospital Estadual de Sumaré (HES) da Unicamp.

Aos pacientes envolvidos no estudo que de forma fundamental engrandeceram o conhecimento científico.

Epígrafe

"A procura da verdade é difícil e é fácil, já que ninguém poderá desvendá-la por completo ou ignorá-la inteiramente. Contudo, cada um de nós poderá acrescentar um pouco do nosso conhecimento sobre a natureza e, disto, uma certa grandeza emergirá."

Aristóteles, 350 AC

Sumário

Lista de Abreviaturas.....Pág 12

Lista de Tabelas.....Pág 13

Lista de Figuras..... Pág 14

Lista de Gráficos..... .Pág 15

Resumo..... Pág 16

Abstract..... .Pág 19

1.Introdução..... .Pág 22

2.Objetivos..... .Pág 34

3.Pacientes e Métodos..... .Pág 34

4.Resultados..... .Pág 38

5.Discussão..... .Pág 47

6.Conclusões.....Pág 54

Referências.....Pág 56

Anexos..... Pág 67

Lista de Abreviaturas

CPSI.....Chonic prostatitis symptoms international

dp.....desvio padrão

EPS.... ..... Expressed Prostatic Secretion (Secreção uretral após massagem)

kDa.....Kilo Dalton(Medida de peso molecular)

mg.....miligramas

NIH.....National Institute of Health (Instituto Nacional de Saúde americano)

ng/ml.....nanogramas por mililitro

PSA.....Prostate Specific Antigen (Antígeno Prostático Específico)

VB1.....Voided Bladder 1(Urina 1)

VB2.....Voided Bladder 2 (Urocultura)

VB3.....Voided Bladder 3 (Urina 1 após massagem)

Lista de Tabelas

Tabela 1-Classificação de prostatite.....Pág 24

Tabela 2-Classificação de prostatite-1995.....Pág 25

Tabela 3-Análise descitiva das variáveis numéricas.....Pág 39

Tabela 4-Análise comparativa entre os grupos.....Pág 46

Lista de Figuras

Figura 1-Graus de inflamação glandular.....Pág 27

Figura 2-Graus de inflamação periglandular.....Pág 27

Figura 3-Graus de inflamação do estroma.....Pág 28

Figura 4-Graus de inflamação Peri-uretral..... Pág 28

Figura 5-Teste de Mears-Stamey modificado.....Pág 36

Figura 6-Organograma.....Pág 44

Lista de Gráficos

Gráfico 1-Resultados Grupo 1-Antibiótico.....Pág 41

Gráfico 2-Resultados Grupo 2-Placebo.....Pág 43

Resumo

A prostatite assintomática é definida através da detecção laboratorial do aumento de células inflamatórias em secreções uretrais ou urina após massagem da glândula prostática e também detectada em biópsias.

Esta alteração inflamatória é reconhecidamente uma causa de elevação dos níveis do PSA. Devido esta elevação também estar associada ao câncer prostático, desenvolvemos um estudo para avaliar a correlação entre prostatite assintomática com a referida doença maligna.

No período de janeiro de 2006 à dezembro de 2007 foram selecionados 200 pacientes com idade variando entre 50 e 75 anos e com PSA maior de 2,5ng/ml e menor de 10ng/ml, para pesquisa de prostatite inflamatória assintomática nessa população.

Desses pacientes, 98 (49%) apresentaram diagnóstico de prostatite assintomática inflamatória ou tipo IV através de exames laboratoriais com o teste de Meares-Stamey modificado (1). Em seguida, foram randomizados em 2 grupos: Grupo 1 com 49 pacientes que foram tratados com cloridrato de ciprofloxacin 500mg (antibiótico) 2 vezes ao dia por 4 semanas e grupo 2 com 49 pacientes que usaram placebo da mesma forma.

No seguimento, o PSA foi dosado após o tratamento e todos os pacientes foram submetidos à biópsia transrretal da próstata.
Foram excluídos do estudo pacientes com idade menor de 50, maior de 75 anos, os que recusaram a biópsia, os que apresentaram PSA maior que 10ng/ml devido à maior incidência de tumor (2) e os pacientes que não aceitaram participar do estudo após a aplicação do termo de consentimento.

Como resultados, no grupo 1, dos 49 pacientes que receberam antibiótico, 26 (53,06%) apresentaram diminuição do PSA e desses, 7 (26,9%) foram diagnosticados com câncer de próstata na biópsia.

Dos 49 pacientes do grupo 2 que receberam placebo, 29 (59,18%) apresentaram diminuição do PSA, sendo que 9 (31%) tiveram câncer na biópsia.

Não houve diferença estatística nos grupos estudados, tanto com relação a diminuição do PSA após o tratamento (53,06% X 59,18%) (p=0,10), quanto a presença de tumor nas biópsias nesses casos (26,9% X 31%) (p=0,06).

Embora não demonstrada diferença estatística comparado com placebo, foi observado taxa de 26,9% de câncer de próstata na biópsia dos pacientes que apresentaram diminuição do PSA após uso de antibiótico, os quais provavelmente não seriam diagnosticados.

Como conclusão a existência de câncer de próstata em pacientes com prostatite assintomática é aproximadamente um terço, mesmo após a diminuição do PSA com tratamento antibiótico.

Abstract

Asymptomatic prostatitis is defined through the laboratorial detention of the increase of inflammatory cells in urethral secretions or piss after massage of the prostate gland and also detected in biopsies.

This inflammatory alteration is admittedly a cause of rise of the levels of the PSA. Had this rise also to be associated to the prostate cancer, we develop a study to evaluate the correlation between asymptomatic prostatitis with the related malignant illness.

In the period of January of 2006 to the December of 2007, 200 patients with age varying between 50 and 75 years and with PSA bigger of 2,5ng/ml and minor of 10ng/ml had been selected, for research of asymptomatic inflammatory prostatitis in this population.

Of these patients, 98 (49%) had presented diagnosis of inflammatory asymptomatic prostatitis or type IV through laboratorial examinations with the test of modified Mears-Stamey (1). After that, they had been randomized in 2 groups: Group 1 with 49 patients who had been dealt with ciprofloxacin cloridrate 500mg (antibiotic) 2 times to the day per 4 weeks and group 2 with 49 patients who had used placebo in the same way.

In the pursuing, the PSA was dosed the treatment after and all the patients had been submitted to the trans rectal biopsy of the prostate.
They had been excluded from the study patient with lesser age of 50, greater of 75 years, the ones that had refused the biopsy, the ones that had presented bigger PSA that 10ng/ml due to bigger incidence of tumor (2) e the patients whom they had not accepted to after participate of the study the application of the assent term.

As results, in group 1, of the 49 patients who had received antibiotic, 26 (53.06%) had presented reduction of the PSA and of these, 7 (26.9%) had been diagnosed with cancer of prostate in the biopsy.

Of the 49 patients of group 2 that they had received placebo, 29 (59.18%) had presented reduction of the PSA, being that 9 (31%) had had cancer in the biopsy.

It did not have difference statistics in the studied groups, as much with regard to reduction of the PSA after the treatment (53.06% X 59.18%) (p=0,10), how much the presence of tumor in the biopsies in these cases (26.9% X 31%) (p=0,06).

Although not demonstrated to difference statistics compared with placebo, tax of 26,9% of cancer of prostate in the biopsy of the patients was observed who had presented reduction of the PSA after antibiotic use, which they would probably not be diagnosed.

As conclusion the existence of cancer of prostate in patients with asymptomatic prostatitis is approximately one third, exactly after the reduction of the PSA with antibiotic treatment.

1.Introdução

A Prostatite assintomática inflamatória é definida como o aumento de leucócitos presentes em secreções uretrais ou urina após massagem prostática, no sêmen ou em biópsias da glândula, na ausência de sintomas (3) (4) (5) (6) (7) (8).

Desde a primeira descrição de prostatite realizada em 1815 por Legneau, esta doença ficou preterida até que Lallemand em 1836 verificou um transtorno mental que pudesse ser decorrente de uma prostatite infecciosa. Mas, foi Verdes em 1838 quem relatou de forma mais objetiva e com maiores detalhes esta alteração (9).

O final do século dezenove foi marcado por muitas pesquisas em prostatite. O diagnóstico havia sido descrito, bem como suas características clínicas. Isto ocorreu simultaneamente às pesquisas da moderna microbiologia, as quais permitiram a descoberta das causas das prostatites infecciosas (10).

No ano de 1906, Young e Stevens (11) relataram a moderna descrição clinica e patológica da prostatite, estudo este detalhado, com análise microscópica do fluido prostático, praticamente iniciando o interesse por esta doença (12).

No inicio do século vinte, uma publicação descreveu os trabalhos de Koch e Neisser (13) com suas descobertas e utilização dos meios de cultura, principalmente para doenças do trato genito-urinário, contribuindo para maior compreensão dos problemas da próstata. Neste período, as doenças venéreas como a gonorréia por exemplo, eram as causas principais dessas afecções (14).

Porém, verificou-se que a prostatite também pode ocorrer por inflamação, como ingestão excessiva de álcool, masturbação e portanto não exclusivamente de forma infecciosa (15) (16).

Esta forma inflamatória foi melhor estudada com os trabalhos de Mears e Stamey, através da padronização dos critérios diagnósticos laboratoriais utilizados atualmente (17).

Estes critérios são considerados padrão-ouro para a verificação da patogênese inflamatória ou bacteriana em prostatites (18).

Desta forma, utilizando esses métodos diagnósticos, foi realizada posteriormente a primeira recomendação científica para o tratamento e acompanhamento dos pacientes com sintomas de prostatite (19).

Esse estudo classificou inicialmente as prostatites em 4 categorias (20)(Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação das Prostatites-1978

Classificação das Prostatites	
Sistema Clássico	
Prostatite Aguda	Categoria 1
Prostatite crônica bacteriana	Categoria 2
Prostatite crônica não bacteriana	Categoria 3
Prostatodinia	Categoria 4

No entanto, devido às limitações da classificação então vigente, o NIH propôs, em um consenso de prostatite, nova classificação que difere da anterior principalmente em dois aspectos, descrevendo a dor como principal sintoma das prostatites crônicas não bacterianas, ou tipo III e a prostatite inflamatória assintomática ou tipo IV (21). (Tabela 2)

Tabela 2 – Classificação das Prostatites-1995

Classificação de Prostatite - NIH – 1995					
Tipo	Categoria	Características	Exame de Urina	Pré-massagem	Pós-massagem
I	Prostatite Aguda bacteriana	Sintomas agudos de infecção urinária	Leucócitos Bactéria	+/− +/−	+ +
II	Prostatite crônica bacteriana	Sintomas recorrentes de infecção urinária	Leucócitos Bactéria	+/− +/−	+ +
III	Prostatite crônica/Sd dor pélvica	Primariamente sintomas de dor, esvaziamento e disfunção sexual			
IIIa	Inflamatória		Leucócitos Bactéria	− −	+ −
IIIb	Não-inflamatória*		Leucócitos Bactéria	− −	− −
IV	Prostatite Inflamatória assintomática	Descoberta incidentalmente durante avaliação urológica (ex. Biópsia de próstata, análise do fluido seminal	Leucócitos Bactéria	− −	+ −

+/− = pode estar presente; + = presente; − = ausente.

* Previamente chamada de prostatodinia

Em um novo consenso realizado, o NIH confirmou o valor deste sistema de classificação, não somente para estudos e pesquisas, mas também na aplicação da prática clínica (22).

A prostatite inflamatória assintomática têm alta prevalência, acometendo cerca de um terço dos homens adultos (23). Estudos em autópsias revelaram a presença de 44% de inflamação prostática (24) e também 45% em biópsias realizadas na pesquisa de câncer (25).

O tipo mais comum de inflamação é um infiltrado linfocitário no estroma imediatamente adjacente ao ácino prostático (26). Porém, foram demonstrados e classificados diferentes tipos e graus de inflamação que podem acometer o tecido glandular (27) (Figuras 1- 4. Adaptadas de NICKEL et.al. 1999).

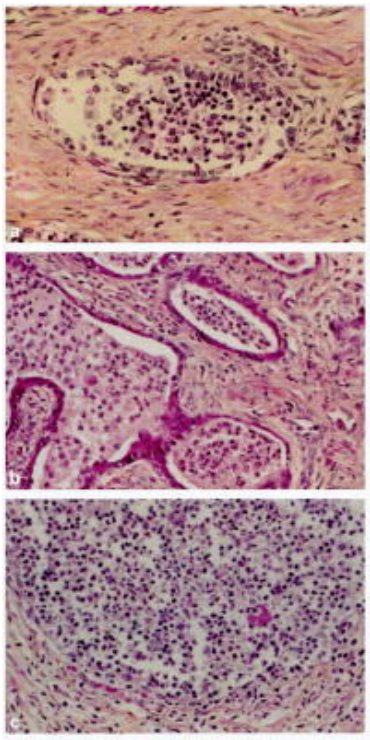


Fig. 1. Inflamação Glandular:
a)Grau 1; discreta infiltração de células inflamatórias (tipicamente neutrófilos) dentro do epitélio glandular com ocasionais neutrófilos e os macrófagos intraluminais.
b)Grau 2; infiltração mais intensa intra-epitelial e luminal com áreas de confluência e de destruição epitelial.
c)Grau 3; lâminas confluentes de acúmulos inflamatórios com destruição extensa da glândula. Haematoxylin-phloxine-saffron, × 400 (a), × 200 (b, c).

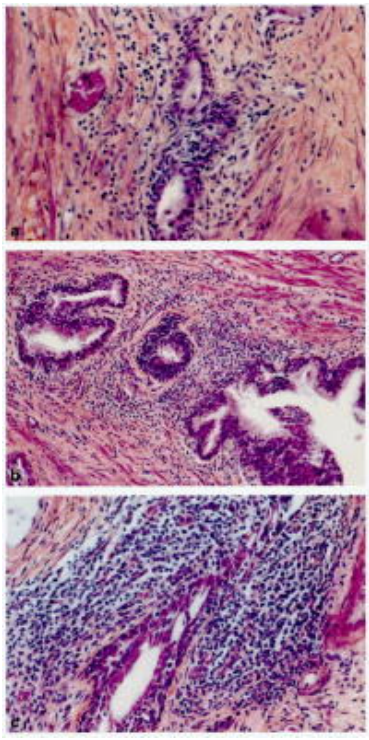


Fig. 2. Inflamação Periglandular:
a)Grau 1; dispersão periglandular clara de acúmulos inflamatórios individuais (tipicamente linfócitos).
b)Grau 2; inflamação periglandular mais intensa com infiltração em áreas confluentes.
c)Grau 3; lâminas dos acúmulos inflamatórios periglandulares confluentes que dão forma a nódulos ou a folículos, geralmente com destruição proeminente da glândula. Haematoxylin-phloxine-saffron, × 200 (a), × 100 (b), × 200 (c).

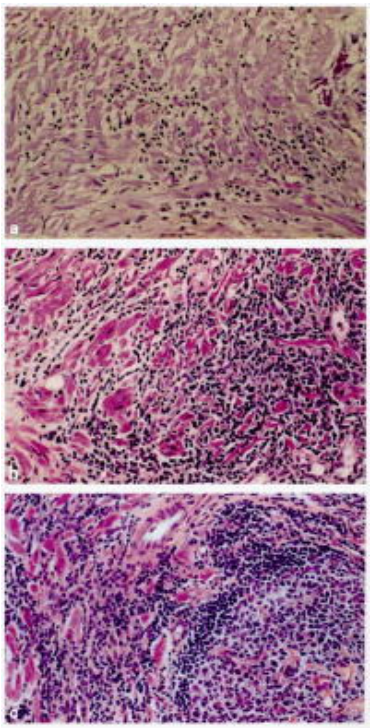


Fig. 3. Inflamação do Estroma:
a)Grau 1; dispersão estromal clara de acúmulos inflamatórios individuais (tipicamente linfócitos).
b)Grau 2; inflamação estromal mais intensa com infiltração em áreas confluentes.
c)Grau 3; lâminas dos acúmulos inflamatórios estromais confluentes que dão forma a nódulos ou a folículos. Haematoxylin-phloxine-saffron x 200.

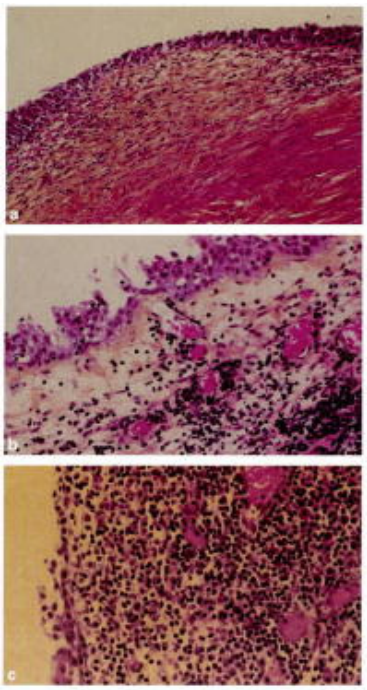


Fig. 4. Inflamação Peri-uretral:
a)Grau 1; dispersão peri-uretral clara de acúmulos inflamatórios individuais (tipicamente linfócitos) com leve edema na submucosa e no estroma adjacente.
b)Grau 2; inflamação mais intensa com inflitração em áreas confluentes e edema mais proeminente na submucosa e no estroma adjacente.
c)Grau 3; lâminas dos acúmulos inflamatórios confluentes que dão forma a nódulos ou a folículos e de edema marcado na submucosa e no estroma adjacente. Haematoxylin-phloxine-saffron, × 200 (a), × 400 (b, c).

As principais causas das prostatites bacterianas crônicas e inflamatórias são o refluxo de urina e a possível presença de bactérias no interior dos ductos prostáticos (28). Outras causas da inflamação prostática são as dietas não balanceadas, ricas em gorduras saturadas, exposição à poluição ambiental, alto grau de testosterona circulante especialmente exógena, infecções viras e predisposição genética (29). Um outro fator etiológico da prostatite inflamatória é a autoimunidade. No entanto, existem poucos relatos na literatura que comprovem esta última teoria (30) (31).

Devido às suas características histológicas inflamatórias, a prostatite assintomática é uma conhecida causa de elevação do PSA (32) (33) (8). No entanto, além da causa inflamatória, manipulações da glândula como massagens, biópsia, sondagens e o infarto prostático, a presença de outras patologias associadas como a hiperplasia benigna e o câncer, também podem causar aumento dos níveis do PSA (34) (35) (36) (37) (38).

O PSA é uma glicoproteína, da família das kallicreínas, constituída por 240 aminoácidos e 34 kDa de peso molecular, produzido no citoplasma de células epiteliais acinares e ductais da próstata, cuja função é solubilizar o esperma após a ejaculação. A inflamação interfere nos níveis séricos de PSA a partir do momento em que existe lesão epitelial (39).

Esta elevação do PSA é mais intensa quanto maior o grau de agressividade inflamatória, associada a lesão epitelial acinar (40) (41) (42). O processo inflamatório ao alcançar o epitélio glandular, pode frequentemente elevar os níveis de PSA para níveis superiores a 4.0 ng/ml (6) (43).

Apesar de ocorrerem elevações dos níveis do PSA decorrentes dos variados graus do processo inflamatório, podem surgir variações desses níveis, em dosagens repetidas de forma semanal, mensal ou até anualmente, dependendo de características biológicas como idade, raça e tamanho da próstata (44) (45).

Essas oscilações do PSA podem ocorrer até 15% em diferentes níveis (45). Ainda oscilações maiores entre 20 a 46% podem também ser resultado dessas características biológicas (46). Além disso, 26 a 37% dos níveis retornam ao normal sem qualquer tratamento em um ano e 40 a 55% nos anos subsequentes (44).

Contudo, atualmente, o PSA ainda é o melhor e mais utilizado marcador no *screening* do câncer de próstata (47) (48) (49) (44). Quando não existe suspeita da presença de neoplasia durante o exame clínico, a elevação do PSA é o mais sensível indicador do tumor, com valor preditivo positivo de 32% (50).

Estudos mostram que aproximadamente 35% dos homens com PSA entre 4-10 ng/ml e exame de toque retal normal, apresentarão câncer na biópsia (44) e 15-26% desses homens com PSA entre 2,6-4,0 ng/ml também o apresentarão (51) (52).

Assim, devido ao fato da elevação do PSA poder estar associada ao câncer, inflamação ou infecção prostática, várias formas de tratamentos foram propostas com o objetivo de reverter o processo inflamatório e/ou infeccioso. O mais comum é a utilização de antibióticos associados ou não com antiinflamatórios não hormonais. Essa forma de tratamento combinada ou não, teoricamente deveria reduzir os níveis do PSA e portanto poderia eliminar biópsias prostáticas (53).

Em um estudo importante nessa linha de pesquisa, foi observado que o tratamento com antibiótico em pacientes com prostatite inflamatória e PSA elevado causou diminuição do PSA para à níveis normais e 18% menos biópsias prostáticas foram realizadas (32).

Contudo, existem muitas controvérsias sobre o uso de antibióticos para pacientes com PSA elevado. Um decréscimo do PSA após uso de antibiótico não afasta a presença de câncer de próstata, mesmo se o PSA diminuir a níveis muito baixos, menor que 4 ng/ml. Ao contrário, se o PSA se mantiver estável ou aumentar, não indica absolutamente que exista tumor (54).

Esta associação entre prostatite e câncer de próstata foi identificada em biópsias repetidas por um período de cinco anos nos pacientes com inflamação crônica, resultando em aumento nos casos do câncer, representando uma nova incidência de 20% (55).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, a incidência do câncer de próstata tem aumentado nos últimos anos. Estimativas para o ano de 2008, válidas também para o ano de 2009, indicam que ocorrerão cerca de 466.730 casos novos dessa doença no Brasil e aproximadamente 192.280 nos Estados Unidos (56) (57).

Isto provavelmente deve-se a dois fatores fundamentais: primeiro o crescimento dos diagnósticos precoces com exame clínico e utilização do PSA, segundo o aumento da expectativa de vida da população masculina, sendo o câncer da próstata o mais comum em homens acima dos 50 anos (57).

Devido a essas considerações e ao fato de não existir conhecimento a respeito da presença de câncer em pacientes após o tratamento com antibiótico comparado com placebo, esse estudo foi proposto.

2.Objetivos

- Verificar se pacientes com prostatite assintomática e PSA elevado apresentam diminuição do PSA com tratamento de antibióticos, comparado com placebo

- Avaliar a ocorrência de câncer prostático nos pacientes que apresentaram diminuição do PSA após tratamento com antibiótico em comparação com placebo.

3.Pacientes e Métodos

Este é um estudo clínico, prospectivo, randomizado para avaliar pacientes com prostatite assintomática e PSA elevado e a sua correlação com câncer prostático.

Foram selecionados 200 pacientes do sexo masculino, assintomáticos, no ambulatório de urologia oncológica da Unicamp (HC-UNICAMP) com idade entre 50 e 75 anos e PSA maior de 2,5ng/ml e menor de 10 ng/ml para pesquisa de prostatite assintomática.

Inicialmente, os pacientes selecionados, submeteram-se à nova dosagem do PSA sérico com o kit Immulite® no aparelho Siemens® 2000, para confirmar a alteração deste exame.

Todos os pacientes foram orientados das características do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pela comissão de ética e pesquisa daquela instituição. (anexo 1)

Todos também responderam o questionário dos sintomas de prostatite crônica desenvolvido pelo NIH, para avaliar a sintomatologia. (anexo2)

Pacientes que apresentaram sintomas de prostatite aguda ou crônica evidentes foram excluídos da pesquisa e também aqueles que se recusaram a assinar o termo de consentimento, a realizar algum exame ou procedimento do estudo. E aqueles com idade menor de 50 e maior de 75 anos e os que apresentaram PSA maior do que 10 ng/ml devido a maior incidência de câncer, também foram excluídos do estudo.

Após esta etapa, foi realizada avaliação laboratorial para pesquisa de prostatite assintomática. O teste utilizado para a detecção da alteração inflamatória consistiu na coleta urina de jato médio para análise simples e urocultura (VB1+VB2), depois realizou-se a massagem prostática, sendo coletada a secreção uretral (EPS)desde procedimento e por último novamente urina para outra avaliação sumária (VB3). Este teste foi denominado Mears-Stamey modificado. (fig.5)

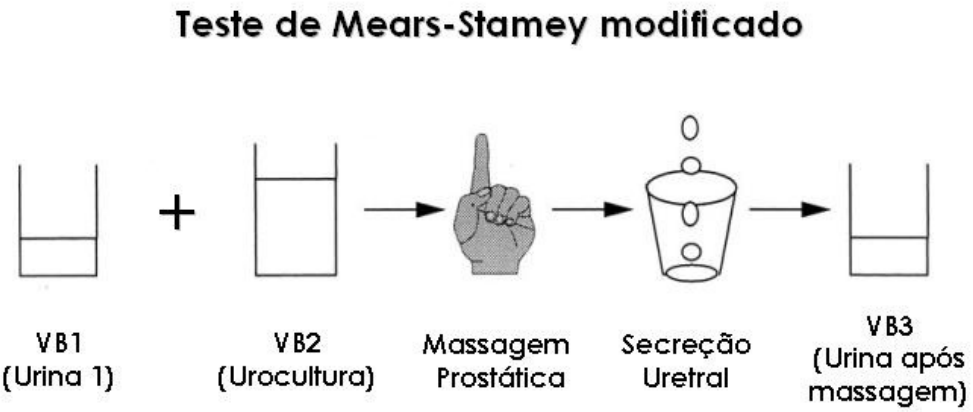


Fig.5

Aqueles que apresentaram algumas restrições como infecção urinária, foram tratados com antibióticos específicos e foram incluídos no estudo posteriormente.

O diagnóstico foi considerado positivo para prostatite inflamatória na ocorrência de elevação maior de 10 leucócitos por campo de grande aumento no exame de urina final (VB3) se comparada à pré-massagem da próstata (VB1+VB2) de jato médio ou a presença de mais de 20 leucócitos por campo de grande aumento da secreção uretral após massagem prostática (EPS) ou ainda bacterioscopia positiva desta secreção.

Após a identificação dos pacientes com prostatite assintomática, estes foram randomizados de modo sequencial, sendo sorteados um a um para participarem do estudo. Foram divididos em 2 grupos para receberem antibiótico (cloridrato de ciprofloxacin 500mg) com 49 participantes ou placebo 2 vezes ao dia por 4 semanas, também com 49 integrantes.

Nova dosagem do PSA foi realizada após uma semana, com o objetivo de avaliar o comportamento e seus níveis absolutos após o tratamento.

A última etapa do estudo consistiu na realização de biópsia da próstata por via transrretal, com pistola Bard® tipo Magnum e agulha 18 gouge, onde foram obtidos 12

a 14 fragmentos. Essa quantidade de fragmentos apresenta 35% de aumento de taxa de detecção de câncer em relação às sextantes. (58)

A análise anatomopatológica destes foi determinada por um único médico patologista.

Os grupos foram avaliados estatisticamente utilizando-se tabelas de freqüência para variáveis contínuas assim como teste exato de Fisher para a determinação das variáveis categóricas. Já com relação às variáveis numéricas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney, devido à ausência de distribuição normal dessas.

Para a comparação dos grupos em diferentes momentos foi utilizada análise de variância para medidas repetidas (ANOVA), seguida do teste de Tukey.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p<0,05$) com Odds Ratios e intervalo de confiança de 95%.

4. Resultados

Esse estudo clínico consistiu na seleção de 200 pacientes assintomáticos (auto-declarados como: 83 brancos, 70 pardos, 43 negros e 4 amarelos) com PSA elevado no período de janeiro de 2006 até dezembro de 2007.

Desses pacientes, 98 (49%) apresentaram diagnóstico laboratorial de prostatite assintomática (43 brancos, 31 pardos, 23 negros e 1 da raça amarela) , os quais foram incluídos na pesquisa, com média de idade de 64,45 anos (dp=7,10), média do PSA de 5,41ng/ml (dp= 1,91) e média do tamanho prostático de 51,2g (Tabela 3). Nesse grupo já estão presentes 3 pacientes que apresentaram ITU na fase diagnóstica mas que foram tratados e reconduzidos ao estudo.

Tabela 3. Análise descritiva das variáveis numéricas.

VARIÁVEL	N	MÉDIA	D.P	MÍN	Q1	MEDIANA	Q3	MÁX	DESCRIÇÃO
IDADE	98	64,45	7,10	50,00	60,00	65,00	71,00	75,00	IDADE EM ANOS
PSA_pre	98	5,41	1,91	2,52	3,90	5,28	6,82	10,00	NÍVEL DE PSA PRÉ
PSA_pos	98	5,00	3,27	0,47	3,00	4,24	6,67	20,43	NÍVEL DE PSA PÓS
DIFA PSA	98	-0,41	2,79	-6,21	-2,09	-0,46	0,97	12,93	DIFERENÇA ABSOLUTA DO PSA PRÉ VS PÓS
DIFP_PSA	98	-5,63	50,28	-92,41	-37,52	-7,44	19,22	172,40	DIFERENÇA PERCENTUAL DO PSA PRÉ VS PÓS
TAMANHO	98	51,2g	6,35	15g	22g	63,8g	67g,4	78g	TAMANHO PROSTÁTICO AO ULTRASSOM

Doze pacientes foram excluídos por recusarem o exame de massagem prostática ou a biópsia. Os outros 90 pacientes que não apresentaram prostatite laboratorial foram acompanhados na rotina ambulatorial.

Depois de conhecida a fase de duplo-cego do estudo, verificou-se que os pacientes denominados de grupo 1 usaram antibiótico e o grupo 2 placebo.

1) GRUPO 1 (ANTIBIÓTICO)

Foram randomizados 49 integrantes para esse grupo sendo 23 brancos, 14 pardos, 11 negros e 1 da raça amarela apresentando média de idade 64,9 anos (dp= 6,75), PSA de 5,01ng/ml (dp= 1,97) e média de tamanho prostático de 53,7g (mínimo de 15g e máximo de 78g).

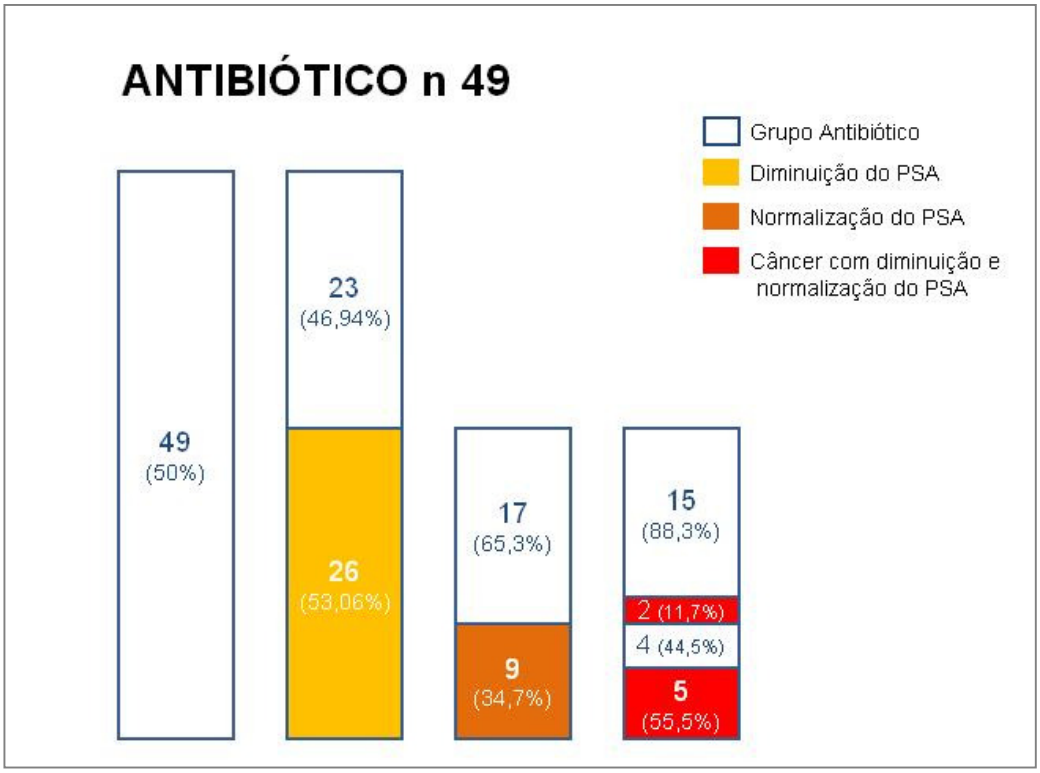
Do total desse grupo, 26 (53,06%) apresentaram diminuição do PSA após o tratamento. Desses, 17 (65,3%) com diminuição, mas sem normalização dos níveis iniciais, com média de 27,9% de redução do PSA. Em 9 (34,7%) pacientes o PSA normalizou (<2,5ng/ml) com média de 64,2% de redução.

Dos 17 pacientes com diminuição do PSA, 2 (11,7%) apresentaram diagnóstico de câncer na biópsia, com média de diminuição de 11,6%.

Já dos 9 pacientes com normalização do PSA, 5 (55,5%) também foram diagnosticados com o tumor e média de diminuição de 61,6%.

Portanto 7 (26,9%) pacientes foram detectados com câncer de próstata, após diminuição global do PSA, depois do tratamento com antibiótico (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Resultados Grupo 1-Antibiótico



Os outros 23 (46,94%) pacientes apresentaram aumento do PSA e nesses 4 (17,39%) tinham câncer.

Além dos 11 casos de câncer de próstata deste grupo, 7 com diminuição e 4 com aumento do PSA, foram identificados 16 pacientes sem doenças, 8 com atrofia acinar, 6 com hiperplasia benigna e 8 com prostatite, totalizando 49 pacientes.

2) GRUPO 2 (PLACEBO)

Foram randomizados 49 integrantes para esse grupo sendo 20 brancos, 17 pardos e 12 negros apresentando média de idade de 63,9 anos (dp= 7,48) e média de PSA de 5,65ng/ml (dp= 1,87) e média de tamanho prostático de 46,8g (mínimo de 22g e máximo de 63g).

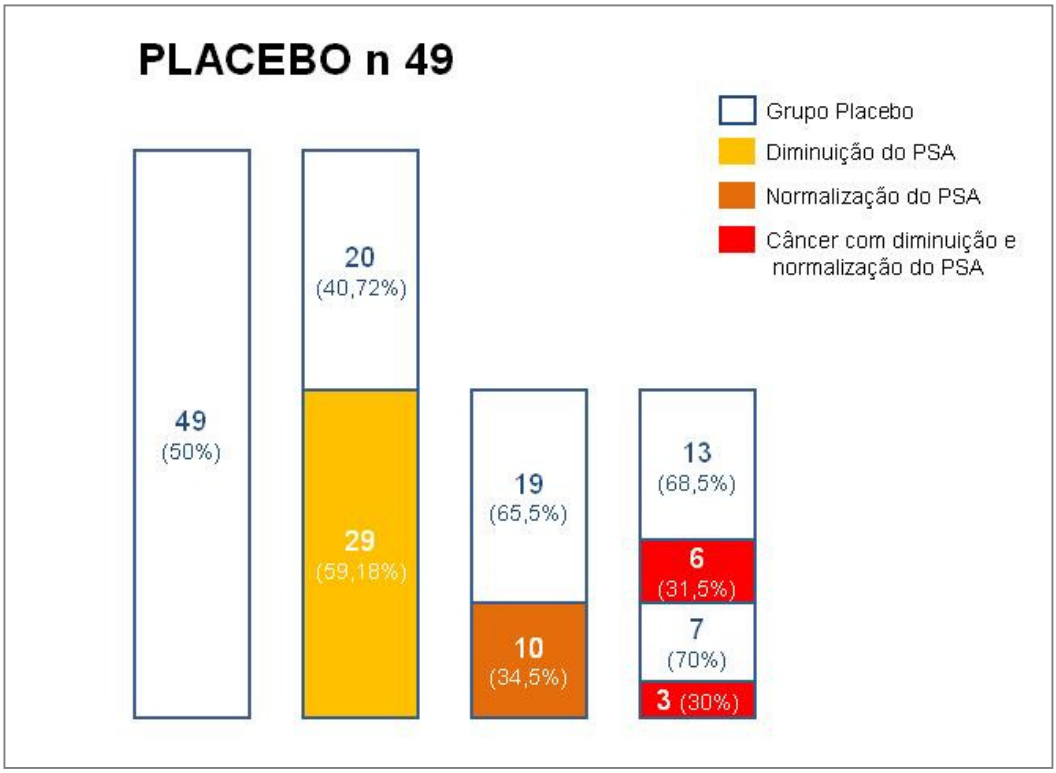
Do total desse grupo, 29 (59,18%) pacientes apresentaram diminuição do PSA após uso de placebo. Desses pacientes, 19 (65,5%) apresentaram diminuição, mas sem normalização dos níveis iniciais, com média de 21,2% de redução do PSA. Em 10 (34,5%) pacientes o PSA normalizou (<2,5ng/ml) com média de 69,7% na redução.

Daqueles 19 pacientes com diminuição do PSA, 6 (31,5%) apresentaram diagnóstico de câncer na biópsia, com média de diminuição do PSA de 21,9%.

Já dos 10 pacientes com normalização do PSA, 3 (30%) também foram diagnosticados com tumor e média de diminuição de 18,18%.

Portanto, 9 (31%) pacientes forma detectados com tumor e diminuição global do PSA, depois do uso de placebo. (Gráfico 2)

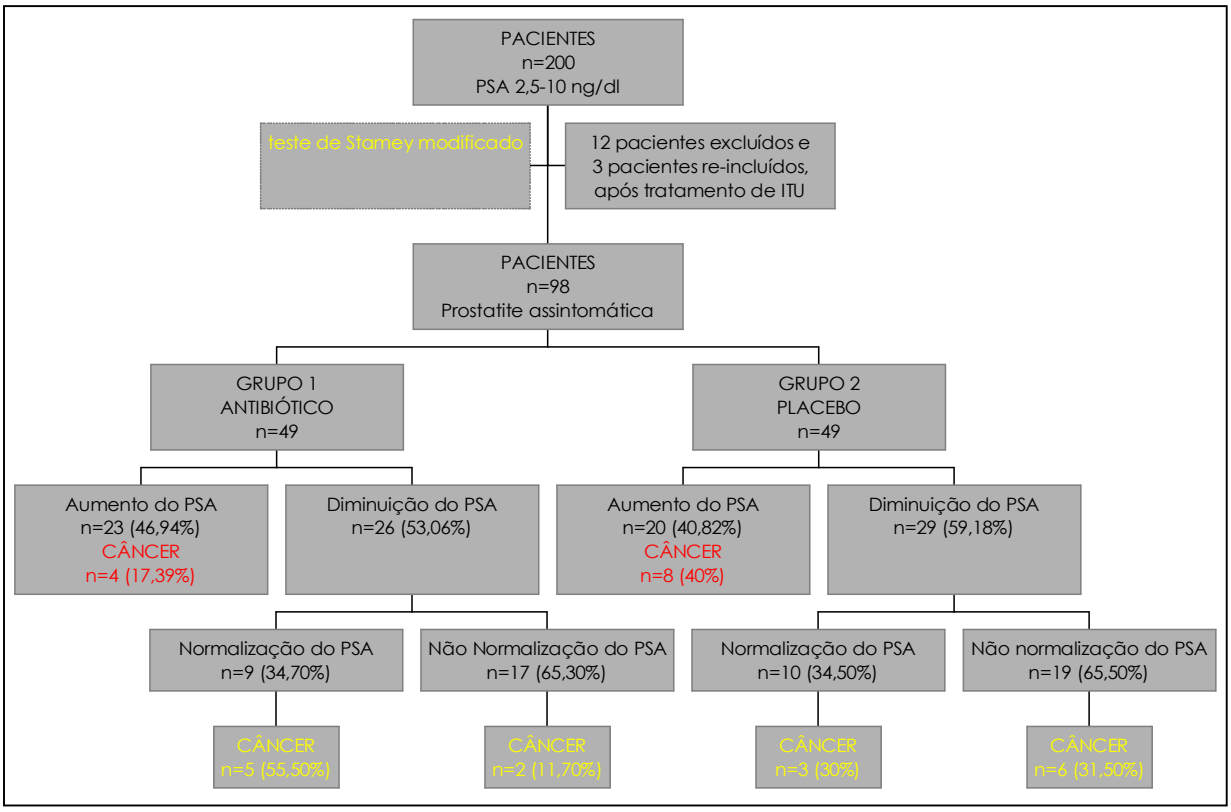
Gráfico 2 – Resultados Grupo 2-Placebo



Os outros 20 (40,82%) pacientes apresentaram aumento do PSA e desses, 8 (40%) tinham câncer. (tabela 4)

Além dos 17 casos de câncer deste grupo, 9 com diminuição e 8 com aumento do PSA, foram identificados 15 pacientes sem doenças, 6 com atrofia acinar, 5 com hiperplasia benigna e 6 com prostatite, totalizando 49 pacientes. (figura 6)

Fig. 6 - ORGANOGRAMA



3) COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS

Os grupos foram homogêneos quanto às médias de idade, PSA, raça e tamanho prostático, não mostrando diferença estatística nesses quesitos.

Como resultados comparativos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 com relação à diminuição do PSA (53,06% X 59,18%) (p=0,10) respectivamente após o tratamento.

Também não houve diferença estatística em ambos os grupos com relação à diminuição, mas não normalização do PSA, 17 (65,3%) X 19 (65,5%) (p>0,05) e média de redução do PSA (27,9% X 21,2%).

No que tange à incidência de câncer prostático nestes grupos foi detectado 2 (11,7%) X 6 (31,5%) pacientes e média de diminuição do PSA respectivamente de (11,6% X 21,9%), resultado este estatisticamente significativo. (p=0,02)

E com relação à normalização do PSA também não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os grupos, 9 (34,7%) X 10 (34,5%) (p>0,05), tendo como média de redução do PSA (64,2% X 69,7%).

Já a incidência de câncer prostático nestes grupos foi de 5 (55,5%) X 3 (30%) pacientes e média de redução do PSA de (61,6% X18,18%), resultado também estatisticamente significativo (p<0,05).

Com relação à presença de câncer nos pacientes que apresentaram aumento do PSA após tratamento, a comparação entre os grupos 1 e 2 mostrou dados em que 4 pacientes (17,39%) comparado com 8 (40%) respectivamente apresentaram diferença estatisticamente significativa (p<0,05) (Tabela 4).

Tabela 4- Análise comparativa entre os grupos

	ANTIBIÓTICO (49)	PLACEBO (49)	p (valor)
Aumento do PSA	23 (46,94%)	20 (40,82%)	
Incidência de Câncer	4 (17,39%)	8 (40%)	p<0,01
Diminuição do PSA	26 (53,06%)	29 (59,18%)	
Incidência de Câncer	7 (26,9%)	9 (31%)	P=0,06
Não normalização do PSA	17 (65,3%)	19 (65,5%)	
Incidência de Câncer	2 (11,7%)	6 (31,5%)	p=0,02
Normalização do PSA	9 (34,7)	10 (34,5%)	
Incidência de Câncer	5 (55,5%)	3 (30%)	p=0,01

5. Discussão

A prostatite assintomática inflamatória, classificada pelo NIH em 1995 como tipo IV, é uma alteração frequente podendo determinar aumento do PSA (59) (60) (7). Potts (32), em 2000, foi quem inicialmente verificou a presença de prostatite tipo IV em homens assintomáticos com PSA maior que 4ng/ml, quantificando incidência de 43% no seu estudo.

Carver et al (7) e Bozeman et al (53) identificaram que homens com PSA elevado apresentaram incidência de 32,2% e 42% de prostatite tipo IV, respectivamente, em seus trabalhos. De modo semelhante, estudos de Nadler et al (6), Stancik et al (61) e Shimomura et al (62) identificaram respectivamente 64,3%, 33,9% e 11,2% de taxas de incidência de prostatite inflamatória, identificadas em biópsias realizadas por outras indicações.

No presente estudo foi observada incidência de prostatite tipo IV de 49%, através da utilização do teste laboratorial de Stamey, dados estes que são semelhantes aos da literatura atual.

Com relação ao aumento do PSA decorrente da inflamação prostática, Gummus et al (63) descreveram tipos de inflamação: glandular, periglandular, estromal e perivascular, sendo esta última descrita como responsável pelo aumento do PSA. Simardi et al (64) demonstraram que o fator responsável pelo aumento significativo dos níveis de PSA é o acometimento inflamatório da glândula prostática em mais de 20%.

Krieger et al (60) foram um dos precursores a demonstrar que o aumento de PSA decorrente da prostatite assintomática pode levar a suspeita clínica de câncer prostático. No entanto, trabalhos de Morote et al (65), Kwak et al (66) e Thompson et al (67) demonstraram que não existem evidências da elevação do PSA decorrente do processo de inflamação prostática. Esses autores demonstraram tal afirmação utilizando parâmetros morfológicos como critérios de inflamação prostática.

Diversos métodos têm sido utilizados na tentativa de diferenciar as doenças benignas do câncer prostático envolvidos no aumento do PSA sérico, tais como: correlação do PSA total com idade do paciente, dosagem de fração livre do PSA, avaliação da densidade e velocidade de aumento do PSA ao ano (68).

Porém, o padrão ouro para diagnóstico de câncer da próstata ainda continua sendo a biópsia prostática, embora, seja um exame invasivo, de custo relativamente alto e não isento de complicações (69) (70).

Recentemente, vários autores encontraram métodos alternativos na tentativa de diminuir a indicação de biópsias prostáticas desnecessárias. Para isso, demonstraram que a utilização de antibióticos, associados ou não com anti-inflamatórios não hormonais, reduziram os níveis de PSA em pacientes com prostatite, e puderam assim abolir a realização de biópsias nesses pacientes. Além dessa associação, outros medicamentos têm sido utilizados: bloqueadores alfa adrenérgicos, inibidores da 5 alfa redutase, analgésicos, ansiolíticos e anti-depressivos ,porém, tais medidas não resultaram em redução dos níveis do PSA em pacientes com prostatites inflamatórias (71).

Com relação ao uso de antibióticos, Guercio et al (72) realizaram este tratamento em pacientes com prostatite inflamatória e obtiveram diminuição significativa do PSA em 57,6% dos casos e normalização desses níveis em 46,7%, podendo assim reduzir em aproximadamente 50% o número de biópsias. Em outro estudo, Karazanashvili et al (43) demonstrou queda maior do PSA em 80%, após tratamento com antibióticos, também evitando biópsia nesses pacientes.

Serretta et al (73), em estudo prospectivo, não randomizado e sem grupo controle com placebo, verificaram diminuição de 59,5% dos níveis do PSA após antibioticoterapia. Não encontraram câncer em pacientes cujo PSA inicial foi menor que 10 ng/ml e que apresentaram redução de mais de 50% dos níveis séricos iniciais, bem como em todos os casos cuja redução foi maior que 70% do PSA inicial.

Nessa mesma linha, Kobayashi et al (74) identificaram 51 pacientes com prostatite tipo IV e indicaram tratamento por 4 semanas, verificando queda de 30% do PSA prévio ao tratamento, também dispensando a biópsia em um terço dos casos.

Potts (32), no mesmo estudo de identificação da prevalência de pacientes com prostatite tipo IV, demonstrou que após a normalização do PSA com uso de antibióticos, pode reduzir em 18% a indicação de biópsias.

Confirmando a idéia de que biópsias possam ser postergadas ou evitadas, Raaijmaker et al (75) demonstraram que em torno de 20 a 30% de homens com PSA entre 4 a 10ng/ml apresentam câncer de próstata, e por isso, 70 a 80% desses pacientes são submetidos à biópsias desnecessariamente. Em estudo semelhante, Shimomura et al (62) identificaram taxa menor de câncer prostático, através de biópsia, de 7,95%.

Contudo, atualmente não existem evidências científicas que comprovem a eficácia dos antibióticos em prostatites assintomáticas, para diminuição do PSA e redução da indicação de biópsias prostáticas (76) (77).

Em concordância com essa afirmação, Scardino (78), referiu ser provável que esses medicamentos não afetem os níveis de PSA e que tais variações com uso de antibióticos são similares às de homens saudáveis. Sendo assim, o mais apropriado para pacientes assintomáticos com PSA elevado, especialmente com níveis menores de 10ng/ml, seja repetir a dosagem do PSA e realizar biópsia prostática caso este permaneça elevado.

Mas, conforme relatos recentes, a indicação de antibióticos para pacientes com PSA elevado têm sido propostos na possibilidade dessa elevação ser causada por infecção (79).

Embora os antibióticos possam alterar o curso de prostatites bacterianas, 90% das prostatites sintomáticas e praticamente todas assintomáticas não são causadas por

bactérias. Portanto, nesses casos o uso de antibióticos tem pouco ou nenhum efeito na alteração dos níveis séricos de PSA (8).

Em contrapartida, Bozeman et al (53) relataram que os níveis do PSA sérico podem diminuir 46,3% com uso de antibióticos, por 4 semanas, em prostatites crônicas e permanecerem assim por 1 ou 2 anos.

De modo semelhante, dados do presente estudo demonstrou que o PSA diminui em 53,06% dos pacientes após a utilização de antibiótico em prostatite assintomática inflamatória, mas sem diferença em relação ao placebo, que diminuiu o PSA em 59,18% dos casos.

Delongchamps et al (80) relataram que a inflamação crônica parece estar associada à hiperplasia benigna e não à neoplasia prostática.

Erol et al (81) afirmaram que o efeito de antibióticos associados a antiinflamatórios não hormonais podem diferenciar hiperplasia benigna de câncer da próstata. Para isso, durante essa associação terapêutica, os níveis de PSA devem diminuir consideravelmente (abaixo de 4ng/dl), nos casos de hiperplasia benigna.

Baltaci et al (82) descreveram estudo utilizando antibióticos para pacientes com aumento do PSA e, apesar dessa terapia diminuir o PSA sérico, não afastou a possibilidade de ocorrência do câncer prostático, mesmo quando esses níveis foram menores de 4 ng/dl. Pois, após realização de biópsias da próstata nesses pacientes, foi verificada taxa de 29,4% de tumor.

Com relação ao dados de Baltaci et al (82) mencionados, no presente estudo foram encontrados dados semelhantes, com 26,9% de câncer prostático em pacientes que apresentaram diminuição dos níveis de PSA, mesmo em casos abaixo de 2,5 ng /ml, após o uso de antibióticos.

De forma mais abrangente, Loeb et al (54) revisaram trabalhos que descreveram variabilidade nas dosagens do PSA, após tratamento com antibióticos, que resultaram na eliminação de biópsias desnecessárias. Mas, conforme opinião dos autores, não existe estudos randomizados, controlados com placebo, para avaliar a resposta desse tratamento.

Com a finalidade de responder essas controvérsias, este trabalho avaliou de forma prospectiva, duplo-cego e randomizada, pacientes com prostatite assintomática ou tipo IV com PSA elevado, comparando o comportamento dos níveis de PSA após tratamento com antibióticos *versus* placebo. Até o presente momento, no nosso conhecimento, é o primeiro estudo com essa metodologia.

Um dado epidemiológico observado, foi a constatação da alta prevalência de prostatite assintomática com PSA elevado de 49%, em concordância com dados de literatura.

Demonstrou também resultados semelhantes, quanto aos pacientes que apresentaram diminuição dos níveis basais do PSA após uso de antibiótico (53,06%), em comparação ao placebo (59,18%), portanto sem diferença estatisticamente significativa.

Outros dados que demonstramos, foi a verificação de câncer após diminuição do PSA com tratamento antibiótico em 26,9% dos casos, bem como em 31% dos pacientes que usaram placebo, também sem diferença significativa.

Dessa forma, sugerimos através das informações obtidas nesse estudo que não há indicação de introduzir antibiótico para pacientes com prostatites inflamatórias com objetivo de diminuir o PSA.

Sugerimos também, que não é adequado dispensar a realização de biópsias prostáticas apenas com a diminuição do PSA, pois pode existir ao redor de um terço de câncer nessa situação, e sim manter as indicações para biópsia conforme critérios já mencionados.

6. Conclusões

Houve diminuição dos níveis PSA, mas não existiu diferença estatisticamente significativa dessa ocorrência em pacientes com prostatite assintomática inflamatória após o uso de antibiótico em comparação com placebo.

Também existiu aproximadamente um terço de casos de câncer em pacientes que apresentaram redução do PSA e confirmação da doença na biópsia mas sem diferença significativa com relação ao tratamento com antibiótico *versus* placebo.

Referências

1. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE, Zeitlin S, O'Leary MP, Pontari MA, Schaeffer AJ, Landis JR, Nyberg L, Kusek JW, Propert KJ, and Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Mears-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? J Urol 2006 July 176(1);119-124.

2. Catalona WJ, Smith DS. Comparison of different serum prostate specific antigen measures for early prostate cancer detection. Cancer 1994 Sep 1; 74(5) 1516-8

3. Schaeffer AJ, Wendel EF, Dunn JK. Prevalence and significance of prostatic inflammation. J Urol. 1981;125:215-219.

4. Mears EMJr. Prostatitis. Med Clin North Am. 1991;75:405

5. Wright ET, Chmiel JS, Grayhack JT, Schaeffer AJ. Prostatitc fluid inflammation in prostatitis. J Urol. 1994 Dec;152:1-3

6. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratlift TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol 1995;154: 407

7. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, Venable DD. The prevalence of men with National Institute of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. J Urol. 2003 Feb;169:589-91.

8. Habermacher GM, Chason JT, Schaeffer AJ. Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Annu Rev Med 2006;(57):195-206

9. Nickel JC. Prostatitis and related disorders In: Walsh; Retik; Vaughan; Wein: Campbell's 8th Ed. New York 2002;615-628.

10. Nickel JC.Prostatitis: lessons from the 20th century. BJU. 2000; (85):179-184.

11. Young ID, Geraghty G, Stevens MS. Chronic Prostatitis. Johns Hopkins Hospital reports. 1906;(3): 271-384.

12. Krieger JN, Weidner W. Prostatitis: ancient history and new horizons. World J Urol 2003;21:51-53

13. Neisser A. Die Mikrokrokken der Gonorrhoe. Deut Med Woch. 1882;8:279-282.

14. Hitchens AP, Brown CP. The bacteriology of chronic prostatitis. American public health association.1912.

15. Baker T. Prostatitis of non-venereal origin. JAMA. 1925;(85):1606-08.

16. Moore RA. Inflammation of the prostate gland. J Urol 1937 ;38:173.

17. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest.Urol. 1968 5:492

18. Sibert L, Grise P, Boillot B, Loulidi S, Guerin JG. Diagnostic value of Stamey's test in chronic prostatitis. Prog Urol.1996 Feb; 6(1):107-11

19. Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? J Urol Aug 1978:120(2)266

20. Stamey TA. Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore,Williams Wilkins 1980

21. National Institutes of Health-NIH/National Institute of Diabetes/Digestive/Kidney Diseases Consensus Meeting on Prostatitis.1995 Dec; Executive Summary Bethesda, Maryland (USA)

22. Nickel JC, Nyberg L, Hennenfent M. Research guidelines for chronis prostatitis: a consensus report from the First Nacional Institutes of Health International Prostatitis Collaborative network NIH-IPCN. Urology 1999;54:229-233

23. Collins MN, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998; 159: 1224-1228

24. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968;49: 347-357.

25. Maksem JA, Johenning PW, Galang CF. Prostatitis and aspiration biopsy cytology of prostate. Urology. 1988;32:263-268.

26. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hypreplasia: a histologic and bacteriology study. J Urol 1979 121(6);755-60

27. Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. BJU Int 1999;(84):976-80.

28. Stamey TA, Mears EM, Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into fluid. J Urol 1970;(103):187-194

29. Fleshner NE, Klotz LH. Cancer Metastasis 1998 ;(17): 325

30. Double A, Walker MM, Harris JR. Intraprostatic antibody deposition in chronic abacterial prostatitis. Br J Urol. 1990;(65):598-605

31. Alexander,R.B.; Brady,F.;Ponniah,S.: Autoimmune prostatitis: evidence of T-cell reactivity with normal prostatic proteins. Urology,50:893-899 1997.

32. Potts JM. Prospective indentification of national institutes of health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. J Urol 2000; 164:1550-53

33. Terrone C, Poggio M, Bollito E, Cracco CM, Scarpa RM. Asymptomatic prostatitis: a frequent cause of raising PSA. Recenti Prog Med.2005 Jul-Aug;96(7-8):365-9

34. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentration of 2,6 to 4,0ng/dl and benign prostate examination. Enhacement of specificity with free PSA meansurements. JAMA 1997 May 14;277 (18): 1452-5

35. Benson MC, Whang IS, Pantuck A: Prostate specific antigen density; a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol 1992 147: 815-816

36. Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody T. Variability of repeated serum prostate specific antigen meansurements within less than 90 days in a well-defined patient population. Urology 1996;47(1):56-66

37. Salomon L, Colobel M, Patard JJ, Chopin D, Abbou CC. Prostate specific antigen in pratice in 1997. Ann Urol (Paris) 1998 ;32(2):69-72

38. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE Trial. Eur Urol 2008 Dec 54(6):1379-84

39. El-Shirbiny AM. Prostatic-specific antigen. Adv Clin Chem 1994; 31:99-133

40. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bom D, Doré B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia:correlation with prostate specific antigen value. J Urol 1997 157: 1301-1303

41. Yaman O, Gogus Ç, Tulunay O, Tokatl Z, Ozden E. Increased prostate-specific antigen in subclinical prostatitis: The role of aggressiveness and extension of inflammation. Urol Int 2003 (71) 2: 160-4

42. Kandirali E, Boran C, Serin E, Semercioz A, Metin A. Association of extent and aggressiveness of inflammation with serum PSA levels and PSA density in asymptomatic patients. Urology 2007 Oct;70(4):743-7

43. Karazanashvili G, Managadze L. Prostate-Specific Antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination. Eur Urol 2001; (39):538-543

44. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Fleishr M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB. Variation of serum prostate specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. JAMA 2003; May(28): 2695-2700

45. Ornstein DK, Smith DS, Rao GS, Basler JW, Ratliff TL, Catalona WJ. Biological variation of total,free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. J Urol 1997 Jun;157(6):2179-82

46. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brower MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of

day-to-day physiological fluctuations in a well defined cohort of 24 patients. J Urol 1997;157:2183-2190

47. Delaeke KP, Van Dieijen-Visser MP, Gijzen AH, Brombacher PJ. Is prostate specific antigen the most useful marker for screening in prostate cancer? Am J Clin Oncol 1988 11 Suppl 2;S 65-7

48. Daver A, Soret JY, Coblentz Y, Allain YM, Cellier P, Chaveau P. The usefulness of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in clinical pratice. Am J Clin Oncol 1988 11 Suppl 2; S53-60

49. Han M, Potter SR, Partin AW. The role of free prostate specific antigen in prostate cancer detection. Curr Urol Rep 2000 May; 1(1):78-82

50. Catalona WJ, Richie JP, Alimann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BE, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994 May;15 (5): 1283-90

51. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Woodrum DL. Use of percentage of free prostate specific antigen to identify men at higt risk of prostate cancer when PSA levels are 2,51 to 4 ng/dl and digital rectal examination is not suspicious of prostate cancer: an alternative model. Urology 1999 Aug;54 (2): 220-4

52. Smith DS, Carvalhal GF, Mager DE, Bullock AD, Catalona WJ. Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. J Urol 1998;160(5):1734-8

53. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. J Urol 2002 Apr;167 (4):1723-6

54. Loeb S, Gashti SA, Catalona WJ. Exclusion of inflammation in the differential diagnosis of an elevated prostate-specific antigen (PSA). Urol Oncol 2009; 27:64-66

55. MacLennan GT, Einsenberg R, Fleshman RL, Taylor JM, Fu P, Resnik MI, Gupta G. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: A 5 year followup study J Urol 2006;176(3) Sept 1012-1016

56. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa Câncer, Brasil 2008-2009.

57. National Câncer Institute. U.S.National Institute of Health. www.cancer.gov

58. Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. Pain and morbidity of trans rectal ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. J Urol 2000 (1); 168-71

59. Bourel M, Ardaillon R. Académie Nationale du Médicine. Prostate cancer screening using prostate specific antigen (PSA) determinations in plasma. National Academy of Medicine. Bull Acad Natl Med 2003;187(5): 985-95

60. Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282:236

61. Stancik I, Luftenegger W, Klimpfinger M, Muller MM, Hoeltl W. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. Eur Urol 2004 ;(46):760-764

62. Shimomura T, Kiyota H, Takahashi H, Madarame J, Kimura T, Onodera S. Prostate histopathology of NIH category IV prostatitis detected by sextant prostate needle biopsy from the patients with high prostatic specific antigen. Kansenshogaku Zasshi 2003;77(8):611-7

63. Gummus BH, Nese N, Gunduz MI, Kandiloglu AR, Ceylan Y, Buyuksu C. Does asymptomatic inflammation increase PSA? A histopathological study comparing benign and malignant tissue biopsy specimens. Int Urol Nephrol 2004;(36): 549-553

64. Simardi LH, Tobias-Machado M, Kappaz GT, Goldenstein PT, Potts JM, Wroclawski ER. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: A prospective study. Urology 2004;64(6):1098-1101

65. Morote J, Lopez M, Encabo G and de Torres IM. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. Eur Urol 2000; 37: 537.

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

67. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level or 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004; 350: 2239.

68. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL. Evaluation of porcentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995;274:1214.

69. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, et al. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. J Urol 2007; 177(2):499-503;discussion 503-4

70. Loeb S, Roehl KA, Nadler RB, et al. Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/dl. J Urol 2007;178(6):2348-52discussion 2352-3

71. Alexander RB. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network: Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Ann Intern Med 2004;(141):481-589

72. Guercio S, Terrone C, Tarabuzzi R, Poggio M, Cracco C, Bollito E, Scarpa RM. PSA decrease after levofloxacin therapy in patients with histological prostatitis. Arch Ital Urol Androl 2004;(76):154-158

73. Serretta V, Catanese A, Daricello G, Liotta R, Allegro R, Martorana A, Aragona F, Melloni, D. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or postpone prostate biopsy in selected patients. Prostate cancer and prostatic dis 2008;11 (2): 148-52

74. Kobayashi M, Nukui A, Morita T. Serum PSA and percent free PSA value changes after antibiotic treatment. Urol Int 2008;(80):186-192

75. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Pàez A, de Vries SH, Roobol MJ. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (section Rotterdam). Urology 2004; 63: 316

76. Sindhwani P, Wilson CM. Prostatitis and serum prostate-specific antigen. Curr Urol Rep. 2005 Jul; 6(4):307-12.

77. Dhar NB, Shoskes DA. New therapies in chronic prostatitis. Curr Urol Rep. 2007 Jul; 8(4): 313-8

78. Scardino PT. The responsible use of antibiotics for an elevated PSA level. Editorial by Nat Clin Pract Urol 2007; (4) no1

79. Kaygisiz O, Ugurlu Kosan M, Inal G, Ozturk B, Cetinkaya, M. Effects of antibacterial therapy on PSA change in the presence and absence of prostatic inflammation in patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml. Prostate cancer and prostatic 2006 dis 9(3): 235-8

80. Delongchamps NB, De la Roza G, Chamdan V, Jones R, Sunheimer R, Threatte G, Jumbelic M, Haas GP. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates-Is chronic inflammation more associated with benign hyperplasia or cancer? J Urol 2008;179: 1736-1740

81. Erol H, Beder N, Caliskan T, Dundar M, Unsal A, Culhaci N. Can the effect of antibiotherapy and anti-inflammatory therapy of serum PSA levels discriminate between benign and malign prostatic pathologies? Urol Int 2006;(76):20-26

82. Baltaci S, Suer E, Haliloglu AH, Gokce MI, Elhan AH, Beduk Y. Effectiveness of antibiotics given to asymptomatic men or an increased prostate specific antigen. J Urol 2009; Jan 181: 128-132

Anexos

ANEXO 1:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de um estudo chamado "Correlação entre Prostatite Assintomática tipo IV (NIH-1995) com PSA elevado e câncer de próstata". Este estudo será desenvolvido no Ambulatório de Urologia do Hospital das Clinicas da FCM da UNICAMP e no Hospital Estadual de Sumaré por médicos desse mesmo ambulatório.

Após a consulta de rotina, você responderá a um questionário sobre sintomas relacionados à urina e alterações localizadas próximas da próstata. Além das perguntas, será realizada coleta de sangue, de urina, massagem prostática por via retal para coleta de secreção da uretra e urina, e ultrasson por via retal, com biópsias da próstata.

Posteriormente, você poderá ser incluído num Grupo que apresenta Prostatite sem sintomas. E caso você pertença a esse Grupo de pacientes, ou voce poderá tomar um antibiótico por boca (via oral) chamado Ciprofloxacina, por 28 dias, ou tomar uma outra medicação sem efeito algum, a qual nós chamamos de Placebo. Esse Grupo que será tratado deverá repetir a coleta de sangue, após os 28 dias de tratamento. Todos realizarão biópsia da próstata após a coleta de sangue.

Sua participação é voluntária e você tem liberdade de recusar ou de retirar este consentimento em qualquer momento, sem penalização alguma, bem como buscar junto ao(s) responsável(is) esclarecimentos de qualquer natureza.

Os médicos – pesquisadores responsáveis garantem o sigilo e a privacidade de dados confidenciais, garantem ainda que sua participação não trará riscos, transtornos físicos ou morais e nem ônus financeiro. Pois, a coleta de sangue é realizada numa veia periférica (antebraço) e possui como rara complicação a formação de hematoma local.

Os exames de urina são inócuos e a massagem prostática é desconfortável, porém não acarreta nenhum risco ao paciente.

O exame de ultrasson transrretal é um exame realizado através do ânus (via retal), e que traz um pouco de desconforto aos pacientes durante sua realização. O ultrasson será acompanhado de biópsias por agulha, por volta de 12-18 biópsias. Apresenta riscos de sangramento e infecção, no entanto todos os cuidados e orientações serão fornecidos para a minimização desses riscos.

Em caso de qualquer complicação ou transtornos ocasionados pelo tratamento ou exames realizados, a Equipe da Urologia estará à disposição para avaliação ou esclarecimentos por contato telefônico. Assim como, no próprio Ambulatório de Urologia e Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas da FCM da UNICAMP.

Finalmente, eu _____ declaro estar totalmente esclarecido do "Correlação entre Prostatite Assintomática tipo IV (NIH-1995) com PSA elevado e câncer de próstata" e ter ciência de que as atividades desenvolvidas poderão ser utilizadas para fins acadêmicos e científicos, incluindo-se publicações e participações em congressos, nos limites da ética e do proceder científico íntegro e idôneo.

Qualquer dúvida será esclarecida com o Dr Rafael Mamprin Stopiglia, telefone 0xx19 92291302 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa, telefone 0xx19 37888936.

Campinas, _____ de _____ de _____.

ANEXO 2:

ÍNDICE DE SINTOMAS DE PROSTATITE CRÔNICA

(NIH-CPSI)

Dor ou Desconforto

1. Nas últimas semanas, você tem sentido alguma dor ou desconforto nas seguintes áreas? Sim Não
   A) entre o reto e os testículos (períneo) 0 1
   B) testículos 0 1
   C) ponta do pênis (não relacionado com a micção) 0 1
   D) na sua região púbica ou bexiga 0 1

2. Nas últimas semanas, você tem sentido: Sim Não
   A) dor ou queimação urinária? 0 1
   B) dor ou desconforto durante e após a ejaculação? 0 1

3. Qual a freqüência que você tem tido dor ou desconforto em alguma dessas áreas nas últimas semanas?
   Nunca 1
   Raramente 2
   Algumas vezes 3
   Freqüentemente 4
   Usualmente 5
   Sempre 6

4. Qual desses números melhor representa sua MÉDIA ou desconforto nos dias que você tem sentido a dor, nas últimas semanas?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sem dor até Dor pior que você pode imaginar

Micção

5. Qual a freqüência que você tem a sensação de não esvaziar sua bexiga completamente após terminar de urinar, nas últimas semanas?

Nunca	1
Menos de uma vez em 5	2
Menos da metade das vezes	3
Em torno da metade das vezes	4
Mais da metade da vezes	5
Quase sempre	6

6. Qual a freqüência que você tem que urinar novamente menos de 2 horas após terminar de urinar, nas últimas semanas?

Nunca	1
Menos de uma vez em 5	2
Menos da metade das vezes	3
Em torno da metade das vezes	4
Mais da metade da vezes	5
Quase sempre	6

Impacto dos Sintomas

7. Quanto dos seus sintomas deixa você de fazer suas atividades usuais, nas últimas semanas?

Nunca	1
Um pouco	2
Algumas	3
Muito	4

8. Quanto que você pensa nos seus sintomas, nas últimas semanas?

Nunca	1
Um pouco	2
Algumas	3
Muito	4

Qualidade de vida

9. Se você tiver que conviver com seus sintomas, para o resto de sua vida, conforme tem sentido nas últimas semanas, como você se sentiria?

Prazeroso	1
Satisfeito	2
Muito satisfeito	3
Combinação de satisfação e insatisfação	4
Muito insatisfeito	5
Infeliz	6
Terrível	7