



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas

MAURICIO MOREIRA DA SILVA JUNIOR

IMPACTO DO EXAME RETAL DIGITAL DA PRÓSTATA NO PSA
COMO GATILHO DE BIÓPSIA DE PRÓSTATA.
UM ESTUDO CONTEMPORÂNEO

Campinas

2022

Maurício Moreira da Silva Júnior

IMPACTO DO EXAME RETAL DIGITAL DA PRÓSTATA NO PSA COMO GATILHO
DE BIÓPSIA DE PRÓSTATA. UM ESTUDO CONTEMPORÂNEO

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutor em Ciências.

ORIENTADOR: LEONARDO OLIVEIRA REIS

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO MAURÍCIO MOREIRA DA SILVA JÚNIOR, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Patricia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

Si38i Silva Junior, Mauricio Moreira da, 1978-
Impacto do exame retal digital da próstata no PSA como gatilho de biópsia da próstata. Um estudo contemporâneo. / Mauricio Moreira da Silva Junior. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Leonardo Oliveira Reis.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Exame retal digital. 2. PSA. 3. Câncer de próstata. 4. Programas de rastreamento. I. Reis, Leonardo Oliveira, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Impact of digital rectal examination of the prostate in relation to PSA level and prostate biopsy triggers. A contemporary study.

Palavras-chave em inglês:

Digital rectal examination PSA
Prostate cancer Mass
screening

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Leonardo Oliveira Reis
Marco Antonio Arap
Marcelo Lopes de Lima
Adriano Fregonesi Anuar
Ibrahim Mitre

Data de defesa: 02-09-2022

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2018-1238>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/4387638390845174>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

MAURÍCIO MOREIRA DA SILVA JÚNIOR

ORIENTADOR: Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS**
 - 2. PROF. DR. MARCELO LOPES DE LIMA**
 - 3. PROF. DR. ADRIANO FREGONESI**
 - 4. PROF. DR. ANUAR IBRAIM MITRE**
 - 5. PROF. DR. MARCO ANTONIO ARAP**
-

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 02/09/2022

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, que conduz minha vida e da minha família, toda honra e toda glória à Ele. A minha família, minha amada esposa Ana Paula, que esbarra na perfeição e contribui, de forma inenarrável, ao meu crescimento tanto pessoal quanto profissional e minha querida filha, Ana Laura, que me inspira todos os dias. Amo muito vocês duas.

Aos meus pais, Maurício e Maria Elizabeth, que com muito trabalho me ensinou os princípios de uma vida digna e correta, me ensinando a andar em todos os sentidos, assim como meu sogro Luiz Carlos e minha sogra Deolinda, que em momentos difíceis me estimularam a concluir mais esta etapa da minha vida.

Ao meu amigo e Prof. Leonardo Oliveira, que com simplicidade e competência faz parecer fácil realizar pesquisa neste país. Ao meu grupo de trabalho, Prof. Dr. Marcelo Lopes, que admiro pela retidão e profissionalismo e Dr. Nilson, que são grandes amigos, que tenho a honra de dividir minha vida profissional ao lado deles, juntamente com minha instrumentadora Débora e as minhas amigas e colaboradoras, Edinea e Rafaela, muito obrigado.

Aos meus amigos que guardo no coração, que sei que posso contar nos momentos difíceis, Romulo Zanco, que me apoia e ajuda em todos os momentos, Mario Sérgio, sempre preocupado com a política e que me fortalece no dia a dia, Marco Bosoni, preocupado com os investimentos, Francisco que me transmite sempre calma e tranquilidade e Cristiano Trindade, meu grande amigo e que gosto muito.

Ao Pastor da minha igreja, Pastor Ernesto, que me ajuda, ao lado da palavra de Deus, o meu crescimento espiritual.

Aos Professores Dr. Adriano Fregonesi, Dr. Ricardo Saad, Dr. Cássio Riccetto e Dr. Carlos D'ancona, que me recebeu de braços abertos após uma grande mudança na minha vida profissional. Vocês são exemplos de médicos e grandes urologistas.

Aos Prof. Dr. Anuar Mitre, Prof. Dr. Marco Arap e Prof. Dr. Elcio Dias, que tive o prazer de realizar pós-graduação em cirurgia laparoscópica e que são exemplos de dedicação e profissionalismo, muito obrigado.

Aos meus antigos sócios, Dr. Ubirajara e Dr. Wagner.

Aos membros do grupo que contribuíram para a realização desta pesquisa, Dr. Diego Moreira, Dra. Natalia Dalsente, Dra. Mehresa Jalalizadeh, Dra. Luiza Bortoloti, Dr.

Walker W. Laranja, Dr.Fabio Guimarães, Dr.Fabiano A. Simões, Dr.João C. C. Alonso, Dr. Ronald F. Rejowski e Dr. Adriano Cintra, eternamente grato.

A todos, que não relatei aqui, que direta ou indiretamente me apoiaram, mesmo com meus defeitos, meu muito obrigado e gratidão.

RESUMO

Impacto do exame retal digital da próstata em relação ao nível de psa e gatilho de biópsia de próstata. Um estudo contemporâneo

Objetivo: Avaliar o impacto do toque retal (TR) no PSA total, derivados de PSA, um novo ensaio de imunocromatografia (ICA / PSA rápido) e gatilhos de biópsia de próstata.

Métodos: Homens voluntários saudáveis com idade entre 50-70 anos foram recrutados durante um período de 30 dias para serem submetidos ao imune ensaio de eletroquimioluminescência padrão (ECLIA) e novo e imunocromatografia rápida (ICA) PSA na mesma amostra de sangue, antes e 30-40 minutos após o toque retal. Os gatilhos de biópsia de PSA foram avaliados.

Resultados: Em 74 participantes, foram medidos ECLIA-PSA pré e 37 ± 5 minutos pós-TR, idade média de $57,2 \pm 8,3$ anos e volume prostático médio de 33,56 (20-80) cm³; dos quais 45 pacientes com idade média de $57,4 \pm 8,9$ anos foram submetidos também ao teste ICA-PSA antes e após o toque retal. Os resultados de ECLIA-PSA total e livre aumentaram significativamente após o toque retal. O ponto de corte do gatilho da biópsia foi alcançado após o toque retal em 21 (28,4%) ocasiões: 5 por PSA >4ng/ml, 13 por aumento de PSA >0,75ng/ml e 3 por densidade de PSA >0,15. Além disso, 2 participantes foram afastados do gatilho da biópsia após o toque retal devido ao aumento da proporção de PSA livre/total além de 0,18. ICA-PSA foi detectável em 5/45 (11%) antes e 13/45 (29%) após o toque retal, $p=0,0316$. Quatro entre 5 testes ICA-PSA detectáveis (>2,0 ng/ml) aumentaram após o toque retal.

Conclusão: A realização do toque retal provavelmente aumenta as medidas de PSA e seus derivados na próxima hora, atingindo gatilhos adicionais de biópsia em 28% das ocasiões, potencialmente expondo mais pacientes à biópsia. Se isso aumenta a sensibilidade ou diminui o valor preditivo positivo desses testes requer mais pesquisas.

Palavras Chaves: Exame Retal Digital; PSA ; Programas de rastreamento ; Neoplasias da Próstata; Biópsia

ABSTRACT

Impact of digital rectal examination of the prostate in relation to psa level and prostate biopsy trigger. A contemporary study

Objective: To evaluate the impact of digital rectal exam (DRE) on total PSA, PSA derivatives, a novel immunochromatography assay (ICA / rapid PSA), and prostate biopsy triggers.

Methods: Healthy volunteer men aged between 50-70 years old were recruited during a 30-day period to be submitted to standard Enhanced Chemiluminiscence Immunoassay (ECLIA) and novel ICA-PSA in the same blood sample, before and 30-40 minutes after DRE. PSA biopsy triggers were evaluated.

Results: In 74 participants, pre- and 37 ± 5 minutes post-DRE ECLIA-PSA were measured, mean age 57.2 ± 8.3 years, and mean prostate volume 33.56 (20-80) cm³; of whom 45 patients average age 57.4 ± 8.9 years underwent also ICA-PSA test before and after DRE. Both total and free ECLIA-PSA results increased significantly after DRE. Biopsy trigger cut-off was reached after DRE in 21 (28.4%) occasions: 5 due to PSA >4ng/ml, 13 due to PSA increase >0.75ng/ml, and 3 due to PSA density >0.15. Furthermore, 2 participants were pushed away from biopsy trigger after DRE due to free/total PSA ratio increase beyond 0.18. ICA-PSA was detectable in 5/45 (11%) before and 13/45 (29%) after DRE, p=0.0316. Four among 5 detectable (>2.0 ng/ml) ICA-PSA tests increased after DRE.

Conclusion: Performing DRE most likely increases PSA measurements and its derivatives within the next one hour, reaching additional biopsy triggers in 28% occasions, potentially exposing more patients to biopsy. Whether this increases sensitivity or decreases the positive predictive value of those tests requires further research.

Keywords : Digital rectal exam ; PSA ; Screening ; Prostate cancer ; Biopsy triggers.

LISTA DE ABREVEATURAS

PSA	Antígeno Específico da Próstata
PAP	Fosfatase ácida prostática
AR	Receptor androgênico
HPB	Hiperplasia benigna prostática
DHT	Di-hidrotestosterona
TGF- β	Fator de crescimento de transformação do tipo β
ER α	Receptor estrogênicos α
ER β	Receptor estrogênicos β
CaP	Câncer de próstata
PIA	Atrofia inflamatória proliferativa
NIP	Neoplasia intraepitelial prostática
DRE	Exame digital da próstata
PSAT	Antígeno Específico da Próstata total
ERSPC Prostático	Estudo Europeu Randomizado para Estudo Acompanhamento Prostático
PLCO	Próstata, Pulmão, Colore tal e Ovário trial
ECLIA	Imune ensaio de eletroquimioluminescência padrão
ICA	Imunocromatografia rápida
DP	Desvio padrão.
PSA-D	Densidade do PSA
IRMA	Imunorradiométrico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Divisão anatômica da Próstata Proposta por *McNeal 1968*.

Figura 2: A: Esquema dos componentes celulares da próstata humana. Células epiteliais secretoras estão situados em uma lâmina basal e seus produtos são secretados para o lúmen acinar. As células basais e células neuroendócrinas esparsas também estão presentes no epitélio deste compartimento. O compartimento do estroma circundante de ácinos epitelial é complexo e consiste de músculo liso, fibroblastos vestigiais, vasos sanguíneos, fibras nervosas autonômicos, células inflamatórias e componentes da matriz extracelular (*Barron & Rowley, 2012*). B: Fotomicrografia da zona periférica prostática humana normal; aumento X200 (Anatomopatologia da UNICAMP, retirado do site anatpat.unicamp.br).

Figura 3. Mudança absoluta do PSA total após DRE (ng/ml)

----- Média da mudança de PSA após DRE

_____ Distribuição da mudança de PSA após DRE

Figura 4. A - PSA total antes e após DRE (ng/ml)

B - PSA livre antes e após DRE (ng/ml)

Figura 5. A - Relação PSA livre/total antes e após DRE

B - Densidade PSA antes e após DRE

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais estudos de alteração do exame digital da Próstata em relação com o nível de PSA.

Tabela 2 – Limite alcançado para biópsia em relação ao DRE

Tabela 3: PSA pré e pós DRE

Tabela 4: Comparando PSA detectável ($>2,0$ ng/ml) ICA-PSA e ECLIA-PSA na mesma amostra de sangue

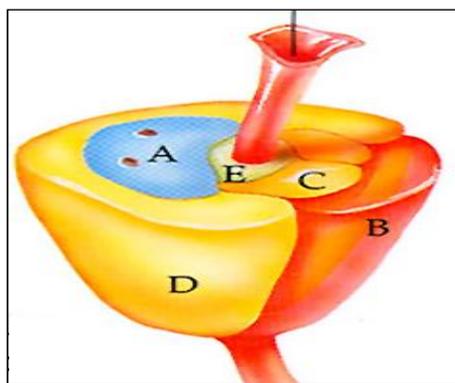
SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Arquitetura e Citologia Prostática	13
1.2 Câncer de Próstata	17
1.3 Antígeno Sérico Específico da Próstata e Exame Digital da Próstata.....	19
1.4 Imune ensaio de eletroquimioluminescência e imunocromatografia rápida-	24
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	35
7. CONCLUSÕES	39
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
9. ANEXOS	49

1 – Introdução

1.1-Arquitetura e Citologia Prostática

A próstata é uma glândula sexual acessória masculina que secreta diversos nutrientes, que compõem o líquido seminal responsável pela nutrição e manutenção dos espermatozoides^{1,2,3}. Na espécie humana, encontra-se logo abaixo da bexiga, circundando a primeira porção da uretra, sendo a uretra prostática. Segundo a Nomenclatura Internacional Anatômica de 1989, as regiões prostáticas são: base, ápice, lobos médio direito e esquerdo e istmo⁴. Estudos clínicos utilizam a divisão em zonas da próstata sendo essas: central, fibromuscular, periférica, de transição e periuretral. Figura 1^{4,5}.



Anatomia Zonal de McNeal - 1968

- A - Zona Central - Atravessada pelos ductos ejaculadores, 20 % do tecido prostático.
- B - Zona Fibromuscular- Parte anterior da glândula composta por fibra muscular e tecido conjuntivo.
- C - Zona de Transição- 10% do volume da próstata, formada por glândulas e ductos e onde se origina o HPB.
- D - Zona Periférica- póstero-lateralmente, 75% do tecido glandular, onde origina-se maior parte dos adenocarcinomas.
- E - Glândula periuretral

McNeal J. Pathology of benign prostatic hiperplasia. Urol Clin North Am. 1990

Figura 1. Divisão anômica da Próstata Proposta por *McNeal 1968*.

A zona de transição é o local onde geralmente se desenvolve a hiperplasia prostática benigna, já a zona periférica é a maior subdivisão anômica, correspondendo a 75% do total de tecido glandular e o local de ocorrência da maioria dos carcinomas⁶. As diferenças microscópicas é que a zona periférica apresenta pequena parte de estroma fibromuscular e epitélio regular e a zona central com estroma mais proeminente, áreas intraluminais revestido por epitélios de diferentes camadas⁷.

O ácino prostático (Figura 2^a e 2B) apresenta uma formação composta principalmente por três tipos celulares, o colunar ou luminal, que são células de maior número, portanto, o principal componente do ácino prostático, tanto no tecido normal quanto hiperplásico, formada por células de citoplasma abundante e núcleo basal,

representando as células secretantes do líquido seminal, parte exócrina da próstata, rico em Antígeno Específico Prostático (PSA) e a Fosfatase Ácida prostática (PAP)⁹. As células luminais expressam receptor androgênico (AR) e são andrógeno-responsivas e andrógeno-dependentes¹⁰. Já as células neuroendócrinas, são em bem menor número, são diferenciadas, podem tornar-se modificadas no câncer de próstata apresentando alterações do número, da histologia e da função, sugerindo papel regulatório nessa doença^{11,12}.

Outo grupo celular de grande importância são as células basais, que são indiferenciadas e não apresentam atividade secretora, revestindo a parte basal do ácino prostático, formam uma camada contínua adjacente à membrana basal⁵. Geralmente são células pequenas, pequeno citoplasma e cromatina condensada⁵. As células basais são andrógeno-independentes, porém andrógeno-responsivas, independentes de andrógenos para sua manutenção, sobrevivência, crescimento e diferenciação, mas sofrem estímulos por ação androgênica via fatores de crescimento derivados do estroma^{10,13,14,15,16}. Contudo, as células basais expressam focalmente os receptores estrogênicos e podem proliferar quando submetidas à terapia com estrógenos¹⁷. O papel exato das células epiteliais basais durante o desenvolvimento da carcinogênese ainda não está claro¹⁰.

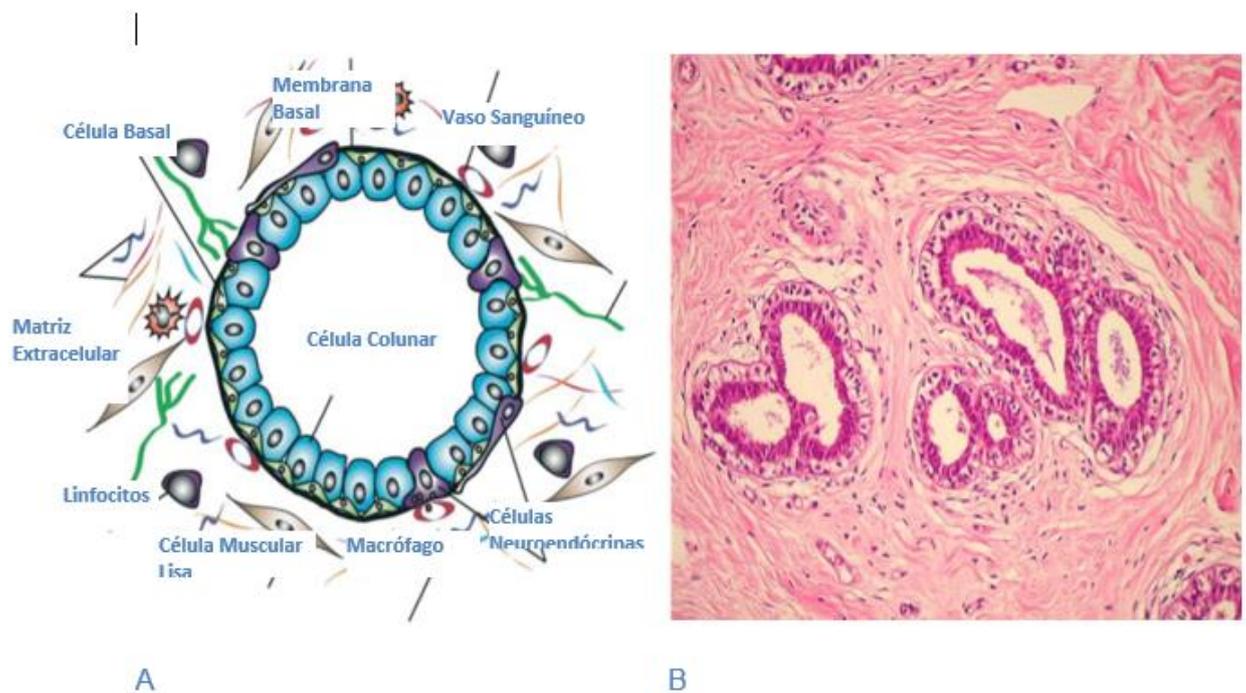


Figura 2: A: Esquema dos tipos celulares do ácino prostático e estroma^{18,19}.

B: Foto micrografia da zona periférica prostática normal; aumento X200 (Anatomopatologia da UNICAMP, retirado do site anatpat.unicamp.br).

Outro componente de grande importância é o estroma prostático, responsável pela sustentação do ácino, como também fornecer fatores relacionados ao crescimento e remodelação acinar^{20,21,22}. Os vasos sanguíneos, terminações nervosas e células imunes constituem partes integrais do estroma²⁰. A matriz extracelular é uma rede de proteínas fibrilares, glicoproteínas adesivas e proteoglicanos^{20,23}, sendo reservatório de fatores de crescimento ativos e latentes^{20,22}, apresentando componentes como colágeno e fibras elásticas, proporcionando rigidez mecânica e flexibilidade ao tecido.

Em uma próstata de paciente jovem, a relação estroma e epitélio geralmente se equivalem, porém após os 40 anos, ocorre a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)²⁴ alterado de forma importante esta relação, podendo chegar até cinco vezes mais estroma que epitélio²⁵. Uma das hipóteses deste crescimento com proliferação de células prostáticas são os efeitos dos andrógenos durante a vida^{26,27,28,29}. A testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT) são os principais andrógenos a induzir a diferenciação prostática³⁰, sendo o papel dos AR na regulação da homeostase das

células do estroma prostático não é muito bem entendido, podendo o estímulo destes receptores resultar na proliferação do estroma prostático por meio de fibroblastos, como diminuição também de células epiteliais, com consequente deposição de colágeno³¹.

O Prêmio Nobel de Medicina de 1966 foi dividido igualmente entre Peyton Rous "por sua descoberta de vírus indutores de tumor" e Charles Brenton Huggins "por suas descobertas sobre o tratamento hormonal do câncer de próstata", justamente iniciando as pesquisas sobre esta interação dos receptores androgênicos com o surgimento e desenvolvimento desta doença³², sendo a castração o tratamento amplamente utilizado na doença metastática, baseado principalmente em estudos sobre privação androgênica leva a involução da próstata³³.

Os andrógenos assim como os estrógenos atuam de forma sinérgica à testosterona, atuando nas funções normais e patológicas da próstata, sendo que os estrógenos apresentam efeitos anti-androgênicos por feed back negativo do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, com redução da produção de andrógenos pelas células de Leydig e decorrente involução do epitélio prostático^{34,35,36}. É conhecido que, excessiva exposição aos estrógenos em diferentes etapas do desenvolvimento pode levar à neoplasia prostática^{37,38}. Como também, em modelos caninos, pode levar a hiperplasia prostática³⁹.

1.2. Câncer de Próstata

O câncer de próstata (CaP) é a primeira doença maligna mais comum do trato urogenital, sendo responsável por mais de 180.000 novos casos por ano feita pela sociedade americana, e milhares de mortes por esta doença⁴⁰. Este número elevado e frequente geralmente está relacionado ao envelhecimento masculino, que conforme mais idoso é o homem, maior os riscos de desenvolver esta doença, sendo diagnosticado seis a cada 10 homens acima de 65 anos^{41,42,43}.

Os fatores relacionados a etiologia ainda é desconhecida, apoiando mais fortemente a genética e fatores ambientais como principais, como o cigarro⁴⁵. Populações que vivem em locais de baixa incidência de CaP, quando migram para áreas de alta incidência, apresentam um aumento na ocorrência de casos⁴⁶.

A teoria que ocorra com a próstata um microambiente inflamatório⁴⁷, principalmente ligado à estes fatores ambientais são fortes, ocorrendo uma atrofia inflamatória proliferativa (PIA), que é a proliferação de células epiteliais (ricas em receptores androgênicos, sendo a explicação pela qual o CaP ser responsivo na maioria das vezes ao bloqueio androgênico dito anteriormente). Estas células epiteliais altamente proliferativas da PIA começam a perder a estrutura colunar e passam a exibir células em formato cuboide, assim como os ácinos perder sua forma habitual, sendo estas alterações provavelmente precursora da neoplasia intraepitelial prostática (NIP)⁴⁸. A inflamação da próstata é um evento comum observado na tumorigênese e atrofia glandular⁹. A NIP é caracterizada por células de formas variadas e aumento no tamanho do núcleo das células dos ductos e ácinos, sendo sua progressão provavelmente a origem do CaP⁴⁹.

Outro fator também considerado são as mutações somáticas das células tronco/ progenitoras, que ocorrem ao longo da vida e pode afetar genes envolvidos na regulação do crescimento, sinalização celular, diferenciação terminal e reparação^{50,51,52}. Devido as células tumorais apresentarem características similares as células luminais, principalmente os receptores androgênicos, são consideradas precursoras do adenocarcinoma. No entanto, após o início da terapia hormonal de ablação de andrógenos em casos de adenocarcinomas prostáticos andrógeno-dependentes, tumores altamente agressivos andrógeno-independentes reincidem e

podem manifestar características de células basais^{53,54}. Entretanto, apesar de fatores genéticos e ambientais serem importantes na carcinogênese prostática, a idade é o principal fator de desenvolvimento desta neoplasia^{50,51}

1.3 Antígeno Sérico Específico da Próstata e Exame Digital da Próstata (DRE)

O PSA foi discutido pela primeira vez em 1979 por Wang et al⁵⁵ que isolaram e purificaram uma glicoproteína específica para células epiteliais prostáticas sendo a ferramenta mais importante de triagem para o câncer de próstata até hoje. Entretanto, é de grande importância que este seja individualizado, por poder sofrer alterações relacionados a vários fatores, cabendo ao médico uma interpretação correta deste, principalmente para evitar biópsias prostáticas que pode trazer várias complicações, incluindo a morte.

Um estudo de 1987, feito por Stamey et al⁵⁶ comparou a utilidade clínica dos marcadores séricos PSA e PAP, medidos por radioimunoensaio em 2.200 amostras de soro de 699 pacientes, 378 dos quais tinham câncer de próstata. O PSA foi elevado em 122 de 127 pacientes com câncer de próstata não tratado, incluindo 7 de 12 pacientes com doença inicial insuspeita e todos os 115 com doença mais avançada. O nível de PSA aumentou com o avanço do estágio clínico e foi proporcional ao volume estimado do tumor. A concentração de PAP foi elevada em apenas 57 dos pacientes com câncer e se correlacionou menos intimamente com o volume do tumor. PSA foi aumentado em 86 por cento e PAP em 14 por cento dos pacientes com hiperplasia prostática benigna. Após a prostatectomia radical para câncer, o PSA rotineiramente caiu para níveis indetectáveis, com meia-vida de 2,2 dias. Se inicialmente elevada, a PAP caiu para níveis normais em 24 horas, mas sempre permaneceu detectável. A massagem da próstata aumentou os níveis de PSA e PAP aproximadamente 1,5 a 2 vezes. A biópsia por agulha e a ressecção transuretral aumentaram consideravelmente. A partir deste estudo, que comprovou superioridade do PSA em relação ao PAP, seu uso começou a ser mais utilizado e estudado.

Porém, rastreamento do câncer de próstata feito pelo exame de PSA e DRE é controverso, pois pode diagnosticar, entre outros, câncer de próstata de baixa agressividade que não necessita de tratamento, cujos pacientes são submetidos a biópsias, que têm potencial de complicações, como infecção local e prostatite.

Existem algumas alterações em reação ao exame de PSA que podem ser considerados pelo médico para solicitar a biópsia prostática, e não simplesmente seu valor total, PSA total (PSAT). Estes gatilhos são importantes devido ao PSAT ter efeito muito maior na incidência do que na taxa de mortalidade. Existem menores alterações nas taxas de mortalidade em todo o mundo (10 vezes) do que taxas de incidência (25

vezes) em relação ao CaP. Um estudo mostra que na França, a incidência de CaP é duas vezes maior que na Inglaterra (118 por 100.000 na França, 64 por 100.000 na Inglaterra), enquanto a mortalidade é a mesma (12,7 e 13,8 por 100.000 respectivamente). Entre 55 e 74 anos, quase um em cada dois homens fez um teste PSAT na França. Na mesma idade, menos de 10% dos homens fizeram um PSA na Inglaterra⁷⁶.

Dois grandes estudos randomizados, o ERSPC (Europeu de Acompanhamento Prostático) e, outro, PLCO (Próstata, Pulmão, Colo retal e Ovário) mostraram resultados discordantes sobre o benefício de mortalidade específico para CaP. Na realidade, o estudo PLCO, que não mostra nenhum benefício da triagem, é manchado pelo viés de contaminação do PSA⁷⁷. No estudo ERSPC, revela uma baixa taxa de benefício da triagem⁷⁸.

Portanto, alguns países e entidades adotam condutas diferentes. A Sociedade Americana de Câncer recomenda o rastreamento anual do câncer de próstata, incluindo PSA sérico e DRE para homens com mais de 50 anos com mais de 10 anos expectativa de vida, após discussão dos benefícios e limitações do rastreamento⁵⁷. As diretrizes da Associação Americana do Câncer recomendam aconselhamento informado de pacientes e obter uma linha de base DRE e PSA na idade de 40 para homens saudáveis com triagem subsequente com base no valor basal. Outras organizações, no entanto, não recomendam triagem para o câncer de próstata. A Força de Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos não é nem a favor nem contra a triagem de câncer de próstata em homens com menos de 75 anos e não recomenda triagem de homens com mais de 75 anos⁵⁸. Da mesma forma, o Colégio Americano de Medicina Preventiva não recomenda a triagem de rotina⁵⁹. A Sociedade Brasileira de Urologia mantém sua recomendação de que homens a partir de 50 anos devem procurar um profissional especializado, para avaliação individualizada. Aqueles da raça negra ou com parentes de primeiro grau com câncer de próstata devem começar aos 45 anos. O rastreamento deverá ser realizado após ampla discussão de riscos e potenciais benefícios. Após os 75 anos poderá ser realizado apenas para aqueles com expectativa de vida acima de 10 anos⁶⁰.

O PSA pode apresentar alterações relacionados ao volume prostático, idade, etnia^{61,62}, doenças não cancerígenas da próstata e até mesmo o DRE que é o tema deste estudo, podem aumentar a partir da ruptura da arquitetura prostática normal, permitindo que o PSA entre na circulação, o que pode ser resultado de biópsia da

próstata, ressecções transuretrais e doenças como câncer, hiperplasia, infecções ou mesmo após massagens prostáticas^{63,64}. No entanto, nem todos os homens com doença prostática apresentam aumento do PSA e as elevações não são específicas para câncer.

A HPB, doença mais comumente encontrada em homens mais velhos, confunde a utilidade clínica do teste de PSA sérico, pois pode elevar o PSA de forma não específica. Por causa disso, o conceito de 'densidade de PSA', que tenta ajustar os valores de PSA para volume da próstata. A presença de HPB pode ser detectada pelo DRE, que revela uma próstata aumentada, mas não suspeita de câncer. Por isto, o exame digital da próstata feito é importante, não somente para definir áreas suspeitas como também para estipular o tamanho prostático e definir a densidade do PSA⁶⁵.

Fatores também como etnia também apresentam influencia no PSA, por exemplo, Morgan et al.⁶⁶ descobriram que a mediana do PSA de homens negros e brancos entre 50 e 59 anos de idade foi de 1,1 e 1,0 ng/ml, respectivamente, e que a mediana do PSA de homens negros e brancos entre 70 e 79 anos foi de 2,2 e 1,8 ng/ml, respectivamente. Uma das explicações para esta diferença é o tamanho da próstata entre as raças, que chamamos de densidade do PSA. Henderson et al.⁶⁷ constataram que a densidade do PSA é significativamente maior em homens negros do que em brancos quando controlados por idade, porém outros estudos não observaram esta relação⁶⁸.

Sobre o DRE, existem estudos que não traz diferença em relação ao PSA, como propôs Figueiredo et al⁶⁹, de 2003. O mesmo resultado foi publicado por Ronan Long⁷⁰ em 2006. Estudos mais antigos, principalmente nos EUA^{71,72,73} e na França⁷⁴, com observações sugerindo que o toque retal induziu, de maneira geral, alterações mínimas nos níveis séricos de PSA, o que não comprometeu significativamente a uso deste parâmetro. Na tabela 1 apresenta os principais estudos sobre o exame de toque prostático com a alteração do nível de PSA.

Um estudo multicêntrico, prospectivo, com maior número de participantes em relação a este tema foi de Crawford ED et al em 1992⁷², com 2.754 homens. Os pacientes foram divididos em quatro grupos com base em seus níveis séricos iniciais de PSA. Os níveis foram escolhidos com base em estudos anteriores que mostraram diferentes incidências de câncer de próstata dentro desses grupos. Os dois grupos com os menores valores iniciais de PSA (0,1 a 4 microgramas/L e 4,1 a 10

microgramas/L) apresentaram alterações estatisticamente insignificantes nos níveis séricos de PSA após o toque retal. O grupo com níveis iniciais de PSA de 10,1 a 20 microgramas/L teve aumentos nos valores séricos de PSA que mostraram uma tendência à significância estatística. O grupo com níveis iniciais de PSA superiores a 20 microgramas/L teve aumentos estatisticamente significativos nos valores de PSA sérico após o toque retal. As alterações nos níveis séricos de PSA nos dois grupos com os maiores valores de PSA não foram clinicamente importantes, pois o tratamento clínico dos pacientes não foi alterado. Entretanto, podemos supor que próstatas saudáveis não apresentam elevação de PSA após DRE, porém próstata com risco de apresentar doença por ter PSA elevado estão sujeitas de apresentar alteração após DRE.

No mesmo ano, Chybowski FM et al 1992⁷³, realizou um estudo também prospectivo, randomizado e controlado envolvendo 143 pacientes. Dos pacientes, 86 (60%) apresentavam HPB, 47 (33%) câncer de próstata e 10 (7%) prostatite crônica. O estudo foi dividido em dois grupos, um com 71 homens, todos os quais tiveram uma dosagem de PSA sérico seguida de DRE, em seguida, uma segunda dosagem de PSA sérico. O outro grupo, o controle, consistiu de 72 homens, todos com duas determinações de PSA sérico sem o DRE. A alteração mediana no nível sérico de PSA para o grupo de estudo foi de 0,4 ng/ml comparado com -0,1 ng/ml para a coorte de controle (p menor que 0,0001). Para 76% do grupo do DRE, o segundo nível sérico de PSA foi maior que o valor inicial; apenas 32% do grupo controle o segundo nível sérico de PSA mais alto do que o nível inicial (p menor que 0,0001). Essa alteração mínima no PSA sérico após o toque retal foi independente do diagnóstico (HPB, câncer ou prostatite crônica), concentração sérica inicial de PSA e examinador. Assim, embora o toque retal tenha um efeito estatisticamente significativo na concentração sérica de PSA, a significância clínica foi de 0,4 ng/ml. Porém o autor conclui que o DRE apresenta uma elevação sérica do PSA no período imediato após o DRE, entretanto não compromete o uso clínico do marcador tumoral.

Tabela 1: Principais estudos de alteração do DRE em relação com o nível de PSA.

DRE em relação ao PSA	Estudo	Número participante (Homens)
Não traz diferença no PSA	Figueiredo et al 81, em 2003⁶⁹	48
Não traz diferença no PSA	Ronan Long et al em 2006⁷⁰	34
Não traz diferença no PSA	McALEER et al em 1993⁷⁵	136
Não traz diferença no PSA	Crawford ED et al em 1992⁷²	2.754
Não traz diferença no PSA	Seung Chol Park ey al 2015¹⁰⁷	8
Alterações mínimas no PSA	Yuan JJ et al em 1992⁷¹	199
Alterações mínimas no PSA	Chybowski FM et al em 1992⁷³	143
Alterações mínimas no PSA	Cevik I, et al em 1996¹⁰⁶	50
Alterações mínimas no PSA	Lechevallier E et al em 1999⁷⁴	91
Alterações mínimas no PSA	Collins GN et al em 1997⁹⁰	36

Portanto, após uma revisão dos estudos sobre o tema estudado, mostraram pouca ou nenhuma alteração do DRE em relação ao PSA. Considerando os exames acima, podemos concluir que os estudos com maior número de participantes datam de mais de 30 anos, com resultados de alterações mínimas ou ausentes do PSA, fato que não é praticado na maioria dos laboratórios de todo Brasil, visto que frequentemente observamos uma recomendação de 3 a 4 dias após o toque para a coleta do PSA, acarretando elevação do custo e dificuldade do rastreamento populacional para CaP.

1.4 Imunoensaio de eletroquimioluminescência e imunocromatografia rápida

Eletroquimioluminescência ou quimioluminescência eletro gerada é uma espécie de luminescência produzida a partir de reações eletroquímicas em soluções. Na eletroquimioluminescência, os intermediários eletroquimicamente gerados sofrem uma alta reação exergônica para produzir um estado eletronicamente excitado que, então, emite luz⁸¹. Tal excitação ocorre devido à transferência de elétrons energéticos (reação redox), reações de espécies eletro geradas. Essa é uma forma de quimioluminescência onde um ou todos os reagentes são produzidos eletroquimicamente sobre eletrodos⁸².

Imunes ensaios são baseados nos princípios de que antígenos específicos irão estimular reações imunológicas muito específicas e de que proteínas produzidas pela reação imunológica, chamadas anticorpos, podem ser usadas para sinalizar a presença de um composto-alvo em uma amostra⁸³.

A imunocromatografia ou icroma é uma das mais modernas técnicas de imunodiagnóstico cujas principais vantagens são a simplicidade e rapidez do teste. É um tipo de teste rápido que identifica doenças infecciosas, hormônios e outros analistas, por associação específica a anticorpos com partículas coloridas conjugadas. Há cada vez mais aplicações desta técnica, tanto no campo de testes, devido ao fato de não serem necessários reagentes ou instrumentação adicional, quanto no campo clínico⁸⁴. O exemplo mais conhecido é o teste de gravidez de farmácia, PSA, teste de troponina I e, recentemente, testes para HIV e COVID-19.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Estudos datados de cerca de 20 anos atrás têm sido realizados sobre a influência do toque retal nos níveis de PSA, mostrando poucas ou nenhuma alteração estatisticamente significativa; sendo que, esses estudos foram limitados aos níveis totais de PSA e raramente relataram qualquer efeito na tomada de decisão.

Atualmente, a biópsia da próstata pode ser desencadeada por outros parâmetros além dos níveis de PSA total, chamados de derivados de PSA como velocidade, densidade e relação livre/total do PSA. Portanto, nosso objetivo principal foi avaliar o impacto de um toque retal padronizado, conforme descrito por Reis et al.⁷⁹ em gatilhos de biópsia de próstata, principalmente devido aos principais estudos serem datados de mais de 30 anos, tempo suficiente para uma mudança radical da metodologia de dosagem do PSA e de sua interpretação. Outro fator importante que busca este melhor entendimento é que a maioria dos laboratórios orienta a espera de 36 a 72 horas após o exame de DRE para a realização do PSA, não respaldada pela literatura.

Como objetivo secundário, avaliamos a aplicabilidade de um novo teste de PSA de imunocromatografia rápida (resultado de 15 minutos) como forma de evitar múltiplas idas a instalações médicas para obter uma avaliação completa da próstata.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Após a aprovação do Comitê de Ética número 5.313.261, voluntários saudáveis, no ambulatório de Urologia Municipal de Paulínia, consecutivos, encaminhados à nossa clínica de triagem foram abordados para participação no estudo. Voluntários com idade entre 50 e 70 anos que concordaram e assinaram nosso Consentimento Informado (anexo 1) foram incluídos neste estudo prospectivo. Os critérios de exclusão foram cirurgia prostática prévia, diagnóstico de câncer de próstata, medicações prostáticas (inibidores da 5-alfa redutase ou alfabloqueadores), toque retal ou relação sexual nas últimas 96h.

O imunoensaio de eletroquimioluminescência padrão (ECLIA) teste de sangue de PSA total e livre (DXI 800 Beckman Coulter, CA, EUA) foram oferecidos imediatamente antes e 30 a 40 minutos após o toque padronizado ¹⁵ da próstata realizado por quatro urologistas experientes em setenta e quatro (74) voluntários. Em quarenta e cinco (45) voluntários além do teste padrão ECLIA, foi realizado na mesma amostra de sangue a imunocromatografia rápida (ICA) teste rápido de PSA (Celer Finecare PSA Total, Wondfo Biotech Co., Guangzhou, China)

O teste padrão ECLIA deu resultado quantitativo de PSA livre e total, e essas medidas foram usadas para avaliar a influência do DRE em derivados de PSA e gatilhos de biópsia de próstata de acordo com a diretriz da EAU de 2022 sobre câncer de próstata ⁸⁰.

O teste rápido ICA só deu medidas quantitativas se os níveis de PSA atingiram acima de 2,0 ng/ml; níveis abaixo de 2,0 ng/ml pareceriam indetectáveis.

Os gatilhos estudados foram >4,0 ng/ml de PSA total, velocidade de PSA >0,75 ng/ml, relação PSA livre/total <0,18 e densidade de PSA >0,15 ng/ml/cc (PSA total dividido pelo volume prostático) alcançados na segunda medida após o toque retal. Uma análise também foi realizada considerando como gatilho o PSA > 3 ng/ml, a pedido dos revisores da revista que o estudo foi publicado. O volume da próstata foi medido pelo DRE padronizado ⁷⁹.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando R versão 4.1.2 (2021-11-01) na plataforma RStudio versão "Ghost Orchid" Release (fc9e2179, 2022-01-04) e usando os pacotes `arrumaverse` e `ggstatsplot`. As variáveis numéricas são descritas como média \pm desvio padrão (DP). O teste de classificação de Wilcoxon unicaudal pareado foi usado com hipótese nula de que as medidas não aumentam após o toque retal. Também usamos regressão linear simples para correlação do teste PSA com variáveis numéricas. O valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.

5. RESULTADOS

Teste ECLIA-PSA

Em 74 participantes, o ECLIA-PSA pré e pós-TR foi medido em média 37 ± 5 minutos após o exame físico, idade média de $57,2 \pm 8,3$ anos e volume prostático médio de $33,56$ (20-80) cm^3 . PSA gratuito estava disponível em todos os participantes. A Tabela 2 mostra o PSA antes e após o toque retal. A Figura 3 mostra a mudança absoluta na distribuição total do PSA. A linha vermelha mostra uma distribuição normal e o valor p significativo do teste $t = 0,004$ significa que o PSA total muda após o DRE (linha vertical pontilhada azul).

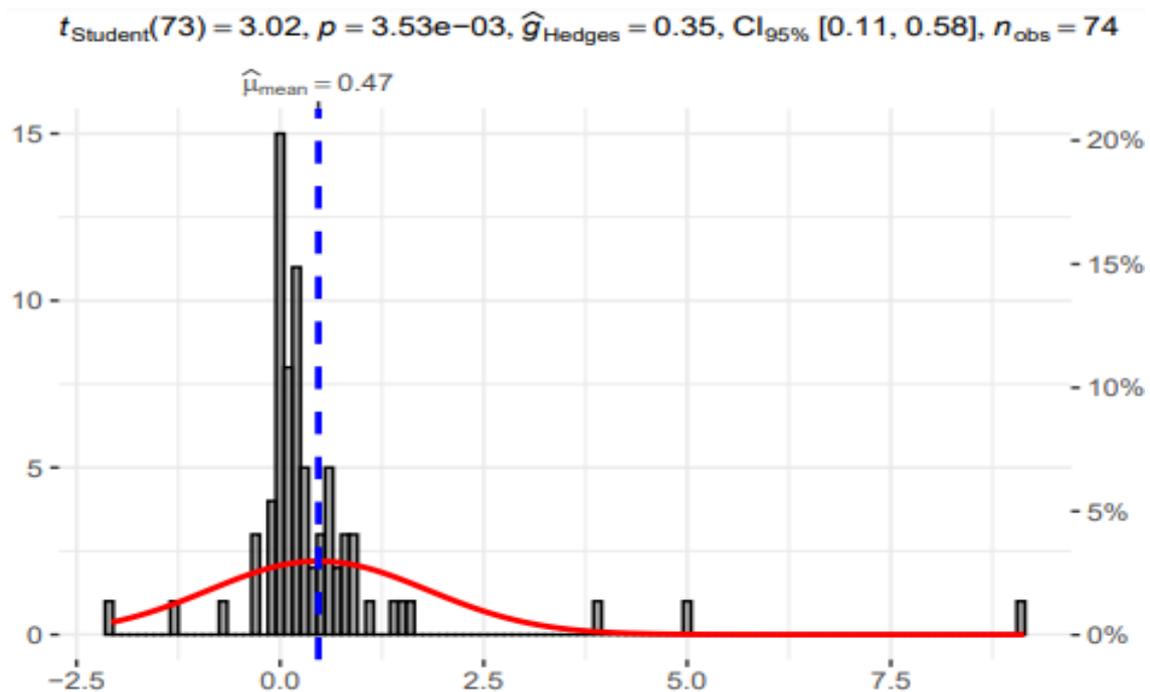


Figura 3 . Mudança absoluta do PSA total após DRE (ng/ml)

- - - - Média da mudança de PSA após DRE
- _____ Distribuição da mudança de PSA após DRE

O PSA total (Figura 4A) e livre (Figura 4B) foi de $1,22 \pm 1,09$ e $0,28 \pm 0,26$ ng/ml antes do DRE, que aumentou para $1,69 \pm 1,81$ e $0,66 \pm 0,80$ ng/ml após o DRE ($p < 0,001$ e $< 0,004$, respectivamente).

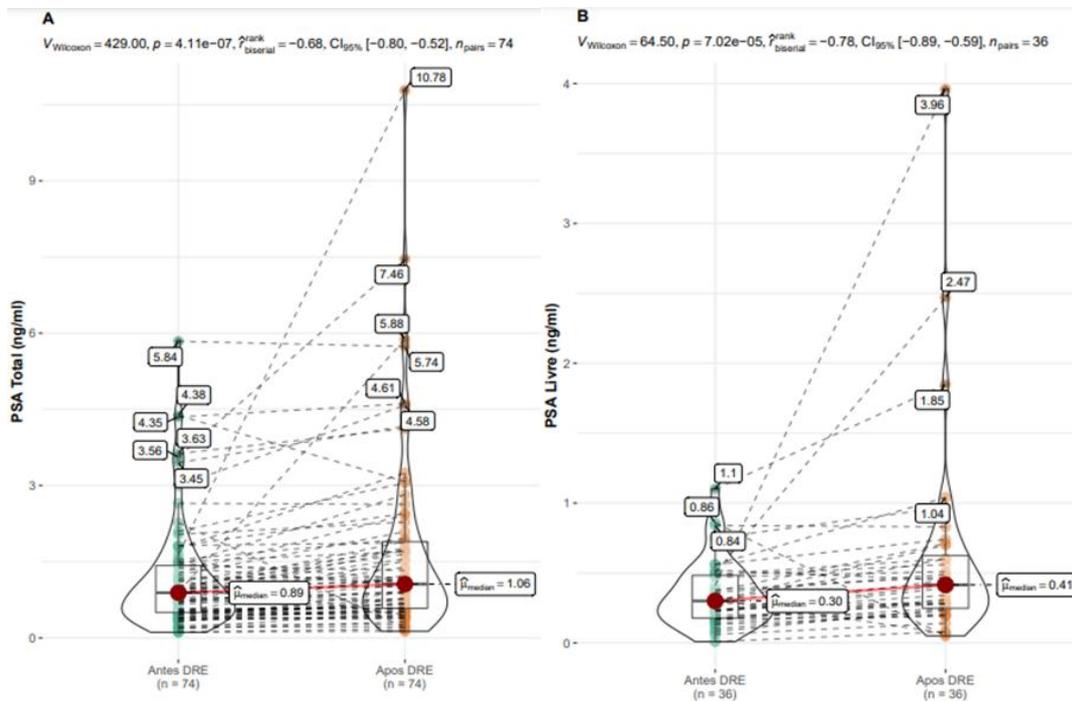


Figura 4. A - PSA total antes e após DRE (ng/ml)
 B - PSA livre antes e após DRE (ng/ml)

A relação PSA livre/total foi de $0,340 \pm 0,134$ antes e $0,451 \pm 0,159$ após o toque retal ($p < 0,001$), Figura 5A. A densidade do PSA foi de $0,037 \pm 0,033$ antes e $0,051 \pm 0,056$ ng/ml/cm³ após o DRE ($p < 0,001$), Figura 5B.

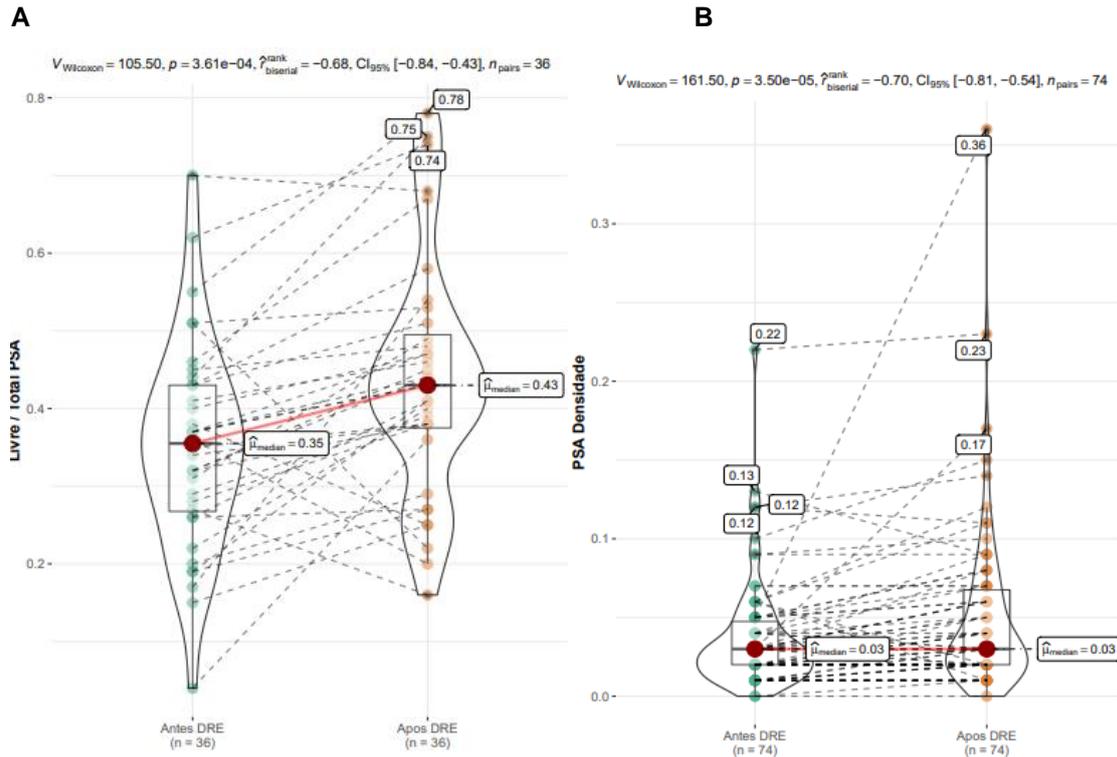


Figura 5. A Relação PSA livre/total antes e após DRE
B Densidade PSA antes e após DRE

O PSA total correlacionou-se positivamente com a idade tanto antes (regressão linear: CC = +0,03, DF = 201, R-quadrado ajustado = 0,06, $p = 0,0002$) quanto após DRE (CC = +0,06, DF = 73, R-quadrado ajustado = 0,05, $p = 0,025$). A mudança absoluta no PSA total após o exame DRE também foi positivamente correlacionada com a idade (regressão linear: CC = +0,04, DF = 72, R-quadrado ajustado = 0,05, $p = 0,026$).

O PSA total correlacionou-se positivamente com o volume da próstata antes (regressão linear: CC = +0,03, DF = 195, ajustado R-quadrado = 0,09, $p < 0,0001$) e após o DRE (CC = +0,05, DF = 72, ajustador R-quadrado = 0,06, $p = 0,021$). A variação absoluta do PSA total após o toque retal não se correlacionou com o volume prostático ($p = 0,23$). Além disso, não houve correlação entre o PSA total antes do exame e a mudança absoluta no PSA total após o toque retal.

O ponto de corte dos gatilhos de biópsia foi alcançado somente após o toque retal em 21 (28,4%) ocasiões: 5 por PSA >4ng/ml, 13 por aumento de PSA >0,75ng/ml

e 3 por densidade de PSA $>0,15$ ng/ml/cc. Além disso, em três ocasiões os pacientes foram afastados do gatilho da biópsia após o toque retal; 1 devido à diminuição do PSA total abaixo de 4,0 ng/ml e 2 devido ao aumento da proporção de PSA livre/total acima de 0,18.

- PSA total $>4,0$ ng/ml ocorreu em 3 pacientes antes e 8 pacientes após o toque retal. Um paciente apresentou PSA total de 4,38 ng/ml antes do toque retal, que diminuiu para 3,08 ng/ml após o exame.

- Aumento total do PSA $>0,75$ ng/ml após o toque retal ocorreu em 13 pacientes.

- Densidade de PSA $>0,15$ ng/ml/cc ocorreu em 1 paciente antes e 4 pacientes após o toque retal.

- Relação PSA livre/total $<0,18$ ocorreu em 3 pacientes antes e 1 paciente após o toque retal.

Na tabela 2, é descrito o número de paciente que atingiram os gatilhos de biópsia descrito anteriormente, juntamente com outros gatilhos que poderiam ser considerados. Assim foi efetuado devido às solicitações dos revisores para a publicação.

Tabela 2 – Limite alcançado para biópsia em relação ao DRE

Gatilho de biópsia	Limite alcançado antes DRE mas não depois (n)	Limite alcançado depois DRE mas não antes (n)	Decisão clínica total mudanças após DRE (n)
PSA total > que 3 ng/ml	0	4	4
PSA total > que 4 ng/ml	1	6	6
Relação L/T < 0,18	3	1	1
Relação L/T < 0,15	2	0	0
Velocidade > 0,75 ng/ml	-	13	13
Densidade PSA > 0,15	0	3	3

Teste ICA-PSA

Quarenta e cinco pacientes, com idade média de $57,4 \pm 8,9$ anos, foram submetidos ao teste de ICA e ECLIA-PSA na mesma amostra de sangue, antes e após o toque retal. ICA-PSA foi detectável em 5/45 (11%) antes e 13/45 (29%) após o toque retal, $p=0,0316$. Oito (20%) entre 40 participantes com teste ICA-PSA indetectável ($<2,0$ ng/ml) tornaram-se detectáveis após o toque retal (média ICA = 3,5 ng/ml). Entre os ICA-PSA indetectáveis pré-DRE, o PSA total médio medido pelo ECLIA foi de 0,84 ng/ml e apenas um teve PSA total medido pelo ECLIA $> 2,0$ ng/ml (total = 3,45 ng/ml, livre = 0,42 ng/ml). Quatro entre 5 testes ICA-PSA detectáveis ($>2,0$ ng/ml) aumentaram e um permaneceu o mesmo após o toque retal.

A tabela 3 mostra medições individuais de ICA versus ECLIA na mesma amostra de sangue para 18 resultados detectáveis de ICA-PSA.

Tabela 3: PSA pré e pós DRE

DRE- exame retal digital

PSA - antígeno específico da próstata

ECLIA- imunoensaio de eletroquimioluminescência

ICA- imunocromatografia (PSA detectável ≥ 2 ng/mL)

Variavel	Pré DRE	Pós DRE	p-value
Total PSA (ng/ml - ECLIA)	1.22 \pm 1.09	1.69 \pm 1.81	<0.001
PSA livre (ng/ml- ECLIA)	0.28 \pm 0.26	0.66 \pm 0.80	<0.004
Densidade PSA (ng/ml/cm ³)	0.037 \pm 0.033	0.051 \pm 0.056	<0.001
PSA Detectável (ICA)	5/45 (11%)	13/45 (29%)	0.0316

Tabela 4: Comparando PSA detectável (>2,0 ng/ml) ICA-PSA e ECLIA-PSA na mesma amostra de sangue

PSA - antígeno específico da próstata

ECLIA- imunoensaio de eletroquimioluminescência

ICA- imunocromatografia (PSA detectável ≥ 2 ng/ml)

ICA-PSA	ECLIA-PSA	Volume prostático	Diferença do PSA (ng/ml)
2.1	1.55	30	0.55
2.2	1.25	60	0.95
2.2	1.43	30	0.77
2.3	2.27	50	0.03
2.4	1.86	30	0.54
2.4	3.80	50	-1.40
2.5	1.33	35	1.17

2.5	2.26	60	0.24
3	3.26	40	-0.26
3.2	2.65	40	0.55
3.7	2.25	50	1.45
4.1	3.64	35	0.46
4.3	3.84	60	0.46
4.5	2.10	40	2.40
5.1	5.08	35	0.02
6.1	3.45	40	2.65
6.4	4.36	60	2.04
7.3	4.01	20	3.29

6. DISCUSSÃO

Atualmente o PSA é um importante aliado ao toque retal, com sensibilidade em torno de 40-50% no diagnóstico precoce do câncer de próstata em séries históricas⁸⁴. O uso isolado do toque retal tem sensibilidade e especificidade muito baixas devido a vários fatores, incluindo experiência do médico, tamanho grande da próstata ou dificuldades relacionadas ao paciente^{85,86,87}. Atualmente, o rastreamento do câncer de próstata é um dos tópicos mais controversos da urologia atualmente. Embora o rastreamento inicial generalizado tenha sido associado a uma queda na mortalidade⁸⁸, em 2012, a Força de Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos divulgou uma recomendação contra o uso de uma estratégia baseada no PSA para o rastreamento generalizado⁷⁹.

Não há níveis seguros de PSA, pois o câncer de próstata é descoberto em pacientes com resultados de PSA baixos⁸⁹, e o uso de derivados de PSA melhorou o valor diagnóstico do PSA, mas o efeito do toque no PSA e seus derivados ainda não está claro^{74,90}.

Existem algumas alterações em reação ao exame de PSA que podem ser considerados pelo médico para solicitar a biopsia prostática, e não simplesmente seu valor total, PSAT. Estes gatilhos, de acordo com as diretrizes⁸⁰, são importantes devido ao PSAT ter um efeito muito maior na incidência do que na taxa de mortalidade, como dito anteriormente⁷⁶, sendo:

Nível do PSA

Densidade do PSA

Velocidade do PSA

Relação PSA livre/total

Nível do PSA

O antígeno específico da próstata é específico do órgão, mas não do câncer; portanto, pode estar elevado na HPB, prostatite e outras condições não malignas, como dito anteriormente. Como variável independente, o PSA é um melhor preditor de câncer do que DRE¹⁰⁰.

Não há padrões acordados definidos para medir o PSA¹⁰¹. É um parâmetro contínuo, com níveis mais altos indicando maior probabilidade de CaP. Muitos homens

podem abrigar CaP apesar de terem baixo PSA sérico¹⁰². Entretanto, adotamos o valor de 4 ng/ml de gatilho de biópsia prostática

Densidade do PSA

A densidade do antígeno prostático específico é o nível de PSA sérico dividido pelo volume da próstata. Quanto maior o PSA-D, mais provável é que o CaP seja clinicamente significativo; em particular em próstatas menores, quando um limite de PSA-D de 0,15 ng/ml/cc foi aplicado⁹¹. Vários estudos encontraram um PSA-D acima de 0,1–0,15 ng/ml/cc preditivo de câncer^{92,93}. Pacientes com PSA-D abaixo de 0,09 ng/ml/cc foram considerados improváveis (4%) de serem diagnosticados com CaP clinicamente significativo⁹⁴. Uma revisão sistemática mostrou heterogeneidade entre os estudos usando PSA-D para selecionar homens com categoria PI-RADS 3 na leitura de ressonância magnética para biópsias, mas sugere um corte de 0,15 ng/ml/cc⁹². Devido a este estudo, adotamos o valor de 0,15 ng/ml/cc.

Velocidade do PSA

Várias definições de cinética de PSA foram propostas com diferentes métodos de cálculo (log transformado ou não) e PSA elegíveis. Velocidade do PSA é o aumento anual absoluto do PSA sérico (ng/ml/ano). Em um estudo conduzido por Carter et al⁹⁹, cinco anos antes do diagnóstico, quando os níveis de PSA não diferiram entre indivíduos com HBP e câncer de próstata, a taxa de alteração nos níveis de PSA (0,75 microgramas/L por ano) foi significativamente maior em indivíduos com câncer de próstata em comparação com indivíduos controle e indivíduos com HBP. Portanto, adotamos este parâmetro como gatilho na velocidade do PSA.

Relação PSA livre/total

O PSA livre/total deve ser usado com cautela porque pode ser adversamente afetado por vários fatores pré-analíticos e clínicos (por exemplo grandes próstatas)⁸⁷. O câncer de próstata foi detectado em homens com PSA 4–10 ng/ml por biópsia em 56% dos homens com relação livre/total inferior a 0,10; mas em apenas 8% apenas quando maior que 0,25 ng/ml¹⁰³. Uma revisão sistemática incluindo 14 estudos encontrou uma sensibilidade combinada de 70% em homens com PSA de 4–10 ng/ml¹⁰³. Considerando estes trabalhos, adotamos uma relação de abaixo de 0,18.

A relação PSA livre/total também é uma ferramenta forte na avaliação do paciente no cenário de triagem. Esse índice em nosso estudo mostrou uma dinâmica

muito específica do PSA livre, na medida em que aumenta relativamente mais que o PSA total. Isso está de acordo com Lechevallier et al. estudo que encontrou um aumento similarmente maior no PSA livre comparado ao PSA total após o toque retal⁷⁴. A medição de PSA livre também se mostra mais instável, dependendo de muitos fatores, como temperatura, características do ensaio e hiperplasia benigna da próstata concomitante¹⁰⁵.

A ressonância magnética da próstata atualmente assume um papel importante de triagem do melhor candidato a biópsia prostática. Ela pode desempenhar um papel duplo: primeiro, no cenário pré-biópsia, onde pode ser usado para discriminar a necessidade de uma biópsia com base na presença ou ausência de lesões suspeitas e, segundo, direcionar biópsias para essas lesões. Portanto, a combinação de uma melhor previsão de risco e biópsia direcionada por RM tem o potencial de estabelecer um novo cenário para o rastreamento do câncer de próstata, como mostra um estudo randomizado de mais de 12 mil homens mostrou que a ressonância diminui significativamente o número de biópsias e menor número de biópsia com câncer insignificante¹⁰⁴. Seria importante incluir a ressonância e a biópsia em todos os pacientes do nosso estudo, principalmente para diferenciar os pacientes que atingiram o gatilho para a biópsia prostática dos que não atingiram, e determinar, se esta alteração de PSA pré e pós biópsia realmente retrata um maior risco de câncer. Porém, prolongaria o estudo, elevaria os custos e não é o objetivo principal deste trabalho.

Referente ao nosso resultado, os gatilhos de biópsia foram alcançados em 21 (28,4%) mais ocasiões após o toque retal; 5 por aumento de PSA acima de 4,0 ng/ml, 13 por aumento de PSA >0,75ng/ml e 3 por densidade de PSA >0,15. Em três ocasiões, os pacientes foram afastados do gatilho da biópsia após o toque retal; 1 devido à diminuição do PSA total abaixo de 4,0 ng/ml e 2 devido ao aumento da proporção de PSA livre/total acima de 0,18.

Utilizamos o ECLIA, o método comum de medição de PSA atualmente substituindo o antigo ensaio imunorradiométrico (IRMA), e também testamos a aplicabilidade do teste rápido de PSA do ICA que fornece resultados em 15 minutos e pode ser coletado em no início da consulta, evitando múltiplas idas ao hospital ou centro médico.

Um aspecto social deste objetivo secundário de nosso estudo é a necessidade de múltiplas visitas a uma unidade médica em relação ao período de espera de 96

horas após a consulta médica e DRE para coleta do exame de PSA. Esse pode ser um aspecto impeditivo para alguns pacientes com problemas de mobilidade em diferentes regiões do país, e também um fator de afastamento do trabalho, pois leva um período para a consulta e outro para coleta de exames. Apesar das restrições inerentes relacionadas à quantificação do PSA limitada a $> 2,0$ ng/ml e uma discrepância significativa em relação ao ECLIA (tabela 3), a aplicação do ICA-PSA à prática clínica tem potencial na pré-triagem, identificando pacientes que necessitam de um PSA mais preciso de avaliação.

À medida que analisamos estudos anteriores sobre tópicos semelhantes, observamos questões críticas em relação à escolha da hipótese nula e à obtenção de conclusões. Em um estudo de 2003 de Figueiredo et al., embora o PSA total pós-TR tenha sido elevado em 34 dos 48 participantes, os autores escolheram a hipótese nula de “igualdade” em vez de “não superioridade” para testar a significância de seus achados, limitando a capacidade de identificar implicações clínicas⁶⁹. O estudo de 1996 de Cevik et al.¹⁰⁶ relatam aumento do PSA medido pelo IRMA (aumento médio de 0,4 ng/ml, semelhante à nossa média de 0,47 ng/ml), mas não realizaram nenhum teste estatístico e não tiraram nenhuma conclusão quanto à relevância clínica, acabando por recomendar a dosagem de PSA antes do DRE.

De acordo com nossos resultados, se o PSA for usado para triagem populacional, um número significativamente maior de participantes será exposto à biópsia de próstata após o toque retal e ainda é discutível se isso aumenta a sensibilidade da triagem de PSA ou diminui seu valor preditivo positivo.

Os pontos fortes do estudo estão relacionados à avaliação prospectiva pioneira do impacto do toque retal nos atuais derivados de PSA e gatilhos de biópsia de acordo com diretrizes contemporâneas^{80,88} para determinar possíveis implicações clínicas, negligenciado em estudos anteriores realizados há mais de 20 anos. Além da manipulação da próstata, medicações e diagnóstico de câncer, um período de 96 horas entre a relação sexual e o exame de PSA foram usados como critérios de exclusão baseados em estudos de cinética sérica que mostraram meia-vida de PSA de 14 horas⁷⁴.

Em relação às limitações do estudo, uma população maior de pacientes pode fortalecer nossos achados, juntamente com a realização de ressonância e biópsia em todos os participantes para melhor entendimento das alterações dos PSA encontrados.

7. CONCLUSÕES

Nosso estudo fornece boas evidências de que o PSA total e livre e seus derivados aumentam dentro de 40 minutos após o toque retal, atingindo gatilhos adicionais de biópsia em 28,4% das ocasiões. Nossos dados também mostram que isso afeta a tomada de decisão clínica, potencialmente expondo mais pacientes à biópsia.

Sobre o objetivo secundário observamos que o teste de imunocromatografia oferecido minutos antes da realização do DRE, apresenta boas perspectivas para a melhora da logística do rastreamento populacional, facilitando e barateando o mesmo.

Mais pesquisas são necessárias para calcular a mudança na sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo desses testes após o toque retal.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marker, P.C.; Donjacour, A.A.; Dahiya, R.; Cunha, G.R. Hormonal cellular and molecular control of prostatic development. *Develop Biol.* 2003; v.253, p.165-174.
2. Untergasser, G.; Madersbacher, S.; Berger, P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol.* 2005; v.40, p.121-128.
3. Taylor, R.A.; Risbridger, G.P. The path toward identifying prostatic stem cells. *Differentiation.* 2008; v.76, p.671-68.
4. Wendell-Smith, C. Terminology of the prostate and related structures. *Clin Anat.* 2000; v.13, pp.207-213.
5. Mcneal, J.E. Normal histology of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; v.12, p.619-633.
6. Walsh, P.C.; Retik, A.B.; Vaughan, E.D.; Wein, A.J.; *Campbell's Urology.* 7 ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1998; p.1384-1473.
7. Blacklock, N.J. The morphology of the parenchyma of the prostate. *Urol Res.* 1977; v.5, p.155-56.
8. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol.* 1987 Nov;138(5):1181-4.
9. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995 Aug;154(2 Pt 1):407-13.
10. Taylor, R.A.; Risbridger, G.P. The path toward identifying prostatic stem cells. *Differentiation.* 2008; v.76, p.668-71.
11. Nelson, E.C.; Cambio, A.J.; Yang, J.C.; OK, J.H.; Lara, JR., P.N.; Evans, C.P. Clinical implications of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; v.10, p.6-14.
12. Ruscica, M.; Dozio, E.; Motta, M.; Magni, P. Role of neuropeptide Y and its receptors in the progression of endocrine-related cancer. *Peptides.* 2007; v.28, p.426-34.
13. Yang L & Moses HL. Transforming growth factor b: tumor suppressor or promoter? Are host immune cells the answer? *Cancer Research.* 2008; 68 p.9107-9111.

14. Farinola, M.A.; Epstein, J.I. Utility of immunohistochemistry for alpha-methylacyl-CoA racemase in distinguishing atrophic prostate cancer from benign atrophy. *Human Pathol.* 2004; v.35, p.1272-78.
15. Reis LO, Simão AF, Baracat J, Denardi F, Gugliotta A. Digital rectal examination standardization for inexperienced hands: teaching medical students. *Adv Urol.* 2013;2013:797096.
16. McAleer JK, Gerson LW, McMahon D, Geller L. Effect of digital rectal examination (and ejaculation) on serum prostate-specific antigen after twenty-four hours. A randomized, prospective study. *Urology.* 1993 Feb;41(2):111-2.
17. Collins, A.T.; Maitland, N.J. Prostate cancer stem cells. *Eur. J. Câncer.* 2006 ; v.42, p.1213-18.
18. Barron, D.A.; Rowley, D.R. The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression. *Endocrine-related cancer.* 2012; , p.187-204.
19. Richardson, GD; Robson, CN; Lang, SH; Neal, DE; Maitland, NJ; Collins, AT, CD133, a novel marker for human prostatic epithelial stem cells. *J. Cell Sci.* 2004; Jul 15;117(Pt 16):3539-45.
20. Tuxhorn, J.A.; Ayala, G.E.; Rowley, D.R. Reactive stroma in prostate cancer progression. *J. Urol.* 2001; v.166, p.2472-83.
21. Cunha, G.R.; Matrisian, L.M. It's not my fault, blame it on my microenvironment. *Differentiation.* 2002; v.70, p.469-72.
22. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology.* 2003 Nov;62(5 Suppl 1):55-62.
23. Kreis, T. and Vale, R.: *Guidebook to the Extracellular Matrix, Anchor, and Adhesion Proteins.* New York: Oxford University Press, 1999
24. Shapiro, E.; Hartanto, V.; Perlman, E.J.; Tang, R.; Wang, B.; Lepor, H. Morphometric analysis of pediatric and nonhyperplastic prostate glands: evidence that BPH is not a unique stromal process. *Prostate.* 1997; v.33, p.177-182.
25. Lin VK, Wang SY, Vazquez DV, Xu C, Zhang S, Tang L. Prostatic stromal cells derived from benign prostatic hyperplasia specimens possess stem cell like property. *Prostate.* 2007; Sep 1;67(12):1265-76.
26. Leav I, Lau KM, Adams JY, McNeal JE, Taplin ME, Wang J, et al. Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am J Pathol.* 2001 Jul;159(1):79-92.

27. Cunha, G.R.; Hayward, S.W.; Wang, Y.Z. Role of stroma in carcinogenesis of the prostate. *Differentiation*. 2002; v.70, p.473-485.
28. Imamov, O.; Shim, G.J.; Warner, M.; Gustafsson, J.A. Estrogen receptor Beta in health and disease. *Biol Reprod*. 2005, v. 73, p. 866-71.
29. Prins, G.S.; Birsch, L.; Greene, G.L. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology*. 1991; v.129, p.3187-99.
30. Toorians, A.W.; Kelleher, S.; Gooren, L.J.; Jimenez, M.; Handelsman, D.J. Estimating the contribution of the prostate to blood dihydrotestosterone. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2003; v.88, p.5207-11.
31. Yu S, Yeh CR, Niu Y, Chang HC, Tsai YC, Moses HL, et al. Altered prostate epithelial development in mice lacking the androgen receptor in stromal fibroblasts. *Prostate*. 2012Mar;72(4):437-49.
32. MLA style: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1966. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Sun. 29 May 2022
33. Banerjee, S.; Banerjee, P.P.; Brown, T.R. Castration-induced apoptotic cell death in the Brown Norway rat prostate decreases as a function of age. *Endocrinology*; 2000 v.141, p.821-22.
34. Weihua, Z.; Warner, M.; Gustafsson, J.A. Estrogen receptor beta in the prostate. *Mol. Cell Endocrinol*. 2002; v.193, p.1-5.
35. Donnel, L.; Robertson, K.M.; Jones, M.E.; Simpson, E.R. Estrogen and spermatogenesis. *Endocr Rev*. 2001; v.22, p.289-318.
36. Risbridger, G.; Wang, H.; Young, P.; Kurita, T.; Wang, Y.Z.; Lubahn, D.; et al. Evidence that epithelial and mesenchymal estrogen receptor-alpha mediates effects of estrogen on prostatic epithelium. *Dev Biol*. 2001; v.231, p.289.
37. Montie, J.E.; Pienta, K.J. Review of the role of androgenic hormones in the epidemiology of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urology*; v.43, p.892-899, 1994.
38. Weihua, Z.; Makela, S.; Andersson, L.C.; Salmi, S.; Saji, S.; Webster, J.I.; et al. A role for estrogen receptor beta in the regulation of growth of the ventral prostate. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2001; v. 98, p. 6330-35.
39. Walsh PC, Wilson JD. The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstenediol. *J Clin Invest*. 1976;Apr;57(4):1093-7.
40. American Cancer Society, 2014; *Cancer Facts & Figures 2014*. Corporate Center: American Cancer Society Inc. 250 Williams Street, NW, Atlanta, GA 30303-1002.

41. Droller MJ. Medical approaches in the management of prostatic disease. *Br J Urol.* 1997; Jan;171(1):419-25.
42. Wong, Y.C.; Xie, W.; Tsao, S.W. Structural changes and alteration in expression of TGF-beta1 and its receptors in prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in the ventral prostate of noble rats. *Prostate* . 2000; v.45, p.289-298.
43. Davies P, Eaton CL. Regulation of prostate growth. *J Endocrinol.* 1991; Oct;131(1):5-17.
44. Gomes R, Rebello LE, de Araújo FC, do Nascimento EF. Prostate cancer prevention: a review of the literature. *Cien Saude Colet.* 2008; Jan-Feb;13(1):235-46.
45. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; Aug;50(4):640-6.
59. Xu Y, Tokar EJ, Sun Y, Waalkes MP. Arsenic-transformed
46. Xu Y, Tokar EJ, Sun Y, Waalkes MP. CH Arsenic-transformed malignant prostate epithelia can convert noncontiguous normal stem cells into an oncogenic phenotype. *Environ Health Perspect.* 2012; Jun;120(6):865-71.
47. De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG. Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol.* 2007; Sep-Oct;25(5):398-400.
48. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol.* 2004; Nov; discussion S11-2.0.
49. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, et al. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem.* 2004 Feb 15;91(3):459-77.
50. Bell DR, Van Zant G. Stem cells, aging, and cancer: inevitabilities and outcomes . *Oncogene* . 2004; Sep 20;23(43):7290-6.
51. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Nature. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* 2001; Nov 1;414(6859):105-11.
52. Isaacs, W.B.; Bova, G.S.; Morton, R.A.; Bussemakers, M.J.; Brooks, J.D.; Ewing, C.M. Molecular biology of prostate cancer progression. *Cancer Surv.* 1995; v.23, p.19-32.
53. Mimeault M, Hauke R, Batra SK. Recent advances on the molecular mechanisms involved in the drug resistance of cancer cells and novel targeting therapies. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; May;83(5):673-91.

54. Zenzmaier C, Untergasser G, Berger P. Aging of the prostate epithelial stem/progenitor cell. *Exp Gerontol*. 2008; Nov;. Epub 2008 Jul 2.
55. Wang, M.C.; Valenzuela, L.A.; Murphy, G.P.; Chu, T.M. (2002). Purification of a human prostate specific antigen. *The Journal of Urology*, 167(2), 960–964. doi:10.1016/S0022-5347(02)80311-1
56. Stamey TA, Yang N, Hay AR: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987; 317: 909-16
57. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009;59:27– 41.
58. Lin K, Lipsitz R, Miller T, et al. 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;149:192–9.
59. Ferrini R, Woolf SH. American College of Preventive Medicine practice policy. Screening for prostate cancer in American men. *Am J Prev Med* 1998;15:81– 4. [10] Kim HL, Benson DA, Stern.
60. <https://sbu-sp.org.br/medicos/noticias/nota-oficial-2017-rastreamento-do-cancer-de-prostata>.
61. Fowler JE Jr, Bigler SA, Kilambi NK, Land SA. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. *Urology*. 1999 Jun;53(6):1175-8.
62. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993 Aug 18;270(7):860-4.
63. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*. 1989 Jun;33(6):465.
64. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urol Clin North Am*. 1997 May;24(2):293-7.
65. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med*. 2003;349:335-342.
66. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al: Agespecific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 335: 304–310, 1996. 2. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE.

67. Henderson RJ, Eastham JA, Culkin DJ, et al: Prostatespecific antigen (PSA) and PSA density: racial differences in men without prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 89: 134–138, 1997.
68. Abdalla I, Ray P, Ray V, et al: Comparison of serum prostate-specific antigen levels and PSA density in AfricanAmerican, white, and Hispanic men without prostate cancer. *Urology* 51: 300–305, 1998
69. Figueiredo Mde F, Lopes GT, Naidu TG. Digital rectal examination (DRE) does not influence total serum levels of prostate specific antigen (tPSA), in individuals without prostate pathology. *Int Braz J Urol*. 2003 Sep-Oct;29(5):423-7.
70. Ronan Long; Shubhasis Giri; Sean Diver; Lorna Duddy;et al (2006). Effect of prostate manipulation on the serum levels of complexed prostate-specific antigen and total prostate-specific antigen. , 13(7), 947–950.
71. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al.: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate-specific antigen levels. *J Urol*. 1992; 147 (Pt 2): 810-4.
72. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Grago J, Resnick MI, Chodak GW, et al.: The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA*. 1992; 267: 2227-8.
73. Chybowski FM, Berstralh EJ, Oesterling JE: The effect of digital rectal examination on the serum prostate-specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol*. 1992; 148: 83-6.
74. Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Roux F, Coulange C: Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen. *Urology*. 1999; 54: 857-61.
75. McAleer JK, Gerson LW, McMahon D, Geller L. Effect of digital rectal examination (and ejaculation) on serum prostate-specific antigen after twenty-four hours. A randomized, prospective study. *Urology*. 1993 Feb;41(2):111-2.
76. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2011 ; 127 : 2893-917.
77. Philip C Prorok, Patrick Wright , Thomas R Riley , Barnett S Kramer , Christine D Berg , John K Gohagan. Overall and Multiphasic Findings of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Randomized Cancer Screening Trial. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(4):257-273

78. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014 ; 6 :2027-35.
79. Moyer, V.A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2012. 157: 120.
80. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
81. Forster RJ, Bertocello P, Keyes TE (2009). "Electrogenerated Chemiluminescence". *Annual Review of Analytical Chemistry*.
82. *Electrogenerated Chemiluminescence*, Editado por Allen J. Bard, Marcel Dekker, Inc., 2004
- 83 Bard, A. J.; Debad, J. D.; Leland, J. K.; Sigal, G. B.; Wilbur, J. L.; Wohlstadter, J. N. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*; Meyers, R. A., Ed.; Wiley: Chichester, U.K., 2000; p 9842.
84. Quesada-González, Daniel (2015). "Biosensores de fluxo lateral baseados em nanoparículas" . *Biossensores e Bioeletrônica* . doi : 10.1016/j.bios.2015.05.050 . Recuperado em 8 de setembro de 2020.
84. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol*. 1989 May;141(5):1136-8.
85. Najji, L., et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 2018. 16: 149.
86. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*, 1996. 7: 3.
87. Stephan, C., et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*, 1997. 79: 104.
88. Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*, 2014. 114: 323.
89. Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $< \text{or} = 4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2239.
90. Collins GN, Martin PJ, Wynn-Davies A, Brooman PJ, O'Reilly PH. The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total

prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J.Urol* 1997; 157(5):1744– 1747.

91. Omri, N., et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*, 2020. 80: 1444.

92. Maggi, M., et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 463.

93. Nordström, T., et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 57.

94. Yusim, I., et al. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep*, 2020. 10: 20015.

99. Carter, H.B., et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 1992. 267: 2215.

100. Catalona, W.J., 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. 151: 1283.

101. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*, 1996. 7: 3.

102. Thompson, I.M., et al. 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.

103. Catalona, W.J., et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 1998. 279: 1542.

104. Eklund, M., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*, 2021. 385: 908.

105. Bjork T, Ljungberg B, Piironen T, Abrahamsson PA, Pettersson K, Cockett AT, Lilja H. Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum. *Urology* 1998; 51(1):57– 62.

106. Cevik I, Türkeri LN, Ozveri H, Ilker Y, Akdaş A. Short-term effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen levels. A prospective study. *Eur Urol*. 1996;29(4):403-6.

107. Seung Chol Park 1, Yu Seob Shin 2, Li Tao Zhang 2, Dal Sik Kim 3, Sung Zoo Kim 4, Nam Cheol Park 5, Tai Young Ahn 6, Je Jong Kim 7, Sung Won Lee 8, Insuk

So 9, Jong Kwan Park Prospective investigation of change in the prostate-specific antigens after various urologic procedures. Clin Interv Aging. 2015 Jul 29;10:1213-8.

Andret machard in 1950

9. ANEXO I – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

“Impacto do Exame Digital da Próstata no Resultado do Exame de PSA Sérico pelas Técnicas de Imunocromatografia e Eletroquimioluminescência (ECLIA)”

RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA: Natália Dalsenter Avilez, Leonardo Oliveira Reis

Número do CAAE:

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que será enviada pelo seu e-mail, e a outra ao pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

O câncer de próstata é a neoplasia sólida mais comum e a segunda maior causa de óbito oncológico no sexo masculino e o PSA é o exame utilizado para rastreo. Sendo assim, nosso estudo se propõe a investigar duas possibilidades: (I) se o PSA (através do método mais utilizado atualmente (eletroquimioluminescência) pode ser coletado após o exame digital da próstata, sem alterar o resultado dos fatores usados pelos urologistas no rastreo, e (II) a aplicabilidade de um novo teste rápido disponível, que utiliza a metodologia de imunodeteção por fluorescência e fornece o resultado do PSA em 15 minutos.

Procedimentos:

Os participantes serão submetidos a uma coleta de sangue adicional para análise do PSA sérico em dois momentos, antes e após o exame digital da próstata (EDP). Cada coleta de sangue será processada seguindo dois métodos diferentes: imunocromatografia e eletroquimioluminescência, os resultados serão avaliados comparando os valores de ambos os métodos e antes e após. O excedente de sangue coletado nessas amostras será descartado. Caso concorde em participar do estudo, você estará autorizando a consulta ao seu prontuário médico e a serem realizadas as duas coletas de sangue. Caso mantenha acompanhamento em algum ambulatório da UNICAMP ou do Hospital Municipal de Paulínia, suas consultas serão realizadas normalmente, podendo esses dados evolutivos também serem avaliados pelos pesquisadores.

Desconfortos e riscos:

Os riscos são aqueles decorrentes da coleta de sangue, tais como flebite, infecção, dor local e hematoma. Os dados clínicos são resultados de exames já realizados no acompanhamento dos pacientes submetidos a este tratamento. Outros riscos previsíveis são relacionados ao acesso a informações do prontuário pelos

pesquisadores. Para reduzir tais riscos, asseguramos que os dados serão coletados e arquivados de forma anônima e sob consentimento do paciente.

Benefícios:

A realização do exame pelo método de imunocromatografia permitirá ao paciente saber o resultado do PSA ao final da consulta. Não há benefício direto ao paciente da realização de uma segunda coleta de sangue. A análise comparativa auxiliará o planejamento das coletas futuras de PSA e fluxo do ambulatório, reduzindo o deslocamento dos pacientes.

Acompanhamento e assistência:

Os resultados dos exames permanecerão disponíveis aos participantes. Caso mantenha acompanhamento em algum ambulatório da UNICAMP ou do Hospital Municipal de Paulínia, suas consultas serão realizadas normalmente. Você tem o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os resultados deste estudo poderão fazer parte do seu prontuário médico.

Ressarcimento e Indenização:

Não haverá nenhum custo ao participante pela coleta do exame de sangue, esses exames são fornecidos rotineiramente pelo sistema único de saúde (SUS). A coleta de dados clínicos será realizada conforme exames coletados rotineiramente durante o seguimento ambulatorial. Caso seja necessária a presença do participante fora da rotina, haverá ressarcimento das despesas decorrentes da pesquisa, tais como transporte e alimentação, para o participante e o acompanhante, quando for o caso. Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato em horário comercial com o pesquisador Natália Dalsenter Avilez, médica residente da disciplina de Urologia, via email: naavilez@unicamp.br, ou diretamente no ambulatório de Urologia do Hospital das Clínicas. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@unicamp.br

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês

de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Depois de ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim:

Nome do (a) participante:

Contato telefônico:

e-mail (opcional):

(Assinatura do participante)

Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

(Assinatura do pesquisador)

Data: ____/____/____.

ANEXO II – Trabalho publicado

International Urology and Nephrology

<https://doi.org/10.1007/s11255-022-03283-5>

UROLOGY - ORIGINAL PAPER

Digital rectal examination impact on PSA derivatives and prostate
biopsy triggers: a contemporary study

Maurício Moreira da Silva Junior^{1,2,3} · Diego Moreira Capibaribe^{1,2,3} · Natalia
Dalsenter Avilez^{1,2,3} ; Mehrsa Jalalizadeh^{1,2,3} · Luiza Bortoloti Dias^{1,2,3} · Walker
W. Laranja^{1,2,3} · Fabio Guimarães^{1,2,3} ;Fabiano A. Simões^{1,2,3} · João C. C.
Alonso^{1,2,3} · Ronald F. Rejowski^{1,2,3} · Adriano Cintra^{1,2,3} · Leonardo O. Reis^{1,2,3}

Received: 11 April 2022 / Accepted: 22 June 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. 2022

ANEXO III - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto do Exame Digital da Próstata no Resultado do Exame de PSA Sérico pelas Técnicas de Imunocromatografia e Eletroquimioluminescência (ECLIA)

Pesquisador: Leonardo Oliveira Reis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55672922.7.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.313.261

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Resumo: O câncer de próstata é a neoplasia sólida mais comum e a segunda maior causa de óbito oncológico no sexo masculino. Apesar dos avanços terapêuticos, cerca de 20% dos pacientes ainda são diagnosticados em estágios avançados e 25% ainda morrem devido à doença. Nas últimas décadas ocorreu um declínio importante em decorrência de políticas de diagnóstico precoce e conscientização da população masculina. Embora haja alguma controvérsia, estudos recentes mostram o benefício do rastreamento populacional do câncer de próstata, apontando uma redução relativa de aproximadamente 25% a 32% no risco de morte por câncer de próstata quando comparados pacientes submetidos ao rastreamento e sem rastreamento. Recomenda-se a associação do exame digital da próstata (EDP) com o antígeno específico da próstata (PSA), que aumenta a concordância diagnóstica com o anatomopatológico em 78% dos casos. Atualmente recomenda-se aguardar 96 horas entre o EDP e a coleta do PSA baseado em estudos de cinética sérica demonstrando uma meia-vida de 14 horas do PSA livre. Na maioria dos casos, é apenas um pequeno inconveniente esperar alguns dias por um exame de sangue, porém em um ambiente de cuidados terciários ou outros centros com grande área de referência, pode ser um dificultador

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.313.261

significativo para pacientes de longe retornar após alguns dias para uma coleta de sangue. Sendo assim, nosso estudo se propõe a investigar duas possibilidades: (I) o impacto do EDP no PSA, considerando o principal método utilizado atualmente (ECLIA), e nas variáveis analisadas pelos urologistas no rastreo, incluindo relação entre PSA livre e total, densidade do PSA e velocidade de crescimento; e (II) a aplicabilidade de um novo teste rápido disponível, que utiliza a metodologia de imunodeteção por fluorescência e fornece o resultado do PSA em 15 minutos, podendo ser coletado no início da consulta para evitar múltiplos deslocamentos do paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Verificar se o exame digital da próstata altera de forma clinicamente significativa o valor do PSA sérico e/ou as variáveis analisadas pelos urologistas no rastreo, incluindo relação entre PSA livre e total, densidade do PSA e velocidade de crescimento.

Objetivo Secundário: Verificar a correlação dos resultados de PSA sérico identificados pela imunocromatografia (teste rápido), com os resultados obtidos pelo ECLIA, método utilizado atualmente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos são aqueles decorrentes da coleta de sangue, tais como flebite, infecção, dor local e hematoma

Benefícios: A realização do exame pelo método de imunocromatografia permitirá ao paciente saber o resultado do PSA ao final da consulta. Não há benefício direto ao paciente da realização de uma segunda flebotomia. A análise comparativa auxiliará o planejamento das coletas futuras de PSA e fluxo do ambulatório, reduzindo o deslocamento dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta versão é resposta às pendências levantadas no parecer consubstanciado CEO n.o 5.278.382 de 08 de março de 2022.

Foram solicitadas as seguintes adequações:

A) No projeto

1- Esclarecer qual a necessidade de realização de flebotomia.

RESPOSTA: Não será realizada flebotomia. Adequado o texto para "coleta de sangue"

PENDÊNCIA: RESOLVIDA.

B) No TCLE

1- Se realmente houver necessidade realização de flebotomia, colocar no termo que este procedimento será realizado fora da rotina dos exames de rastreamento.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.313.261

RESPOSTA: Não será realizada flebotomia. Adequado o texto para "coleta de sangue".

PENDÊNCIA: RESOLVIDA.

2- Adequar o termo e retirar a autorização do início do documento, pois primeiramente o participante tem que ser esclarecido sobre a pesquisa para depois decidir se deseja ou não participar da pesquisa.

RESPOSTA: Adequado termo para autorização ao final.

PENDÊNCIA: RESOLVIDA.

3- Esclarecer porque o a autorização está sendo feita por um responsável

RESPOSTA: Considerando a faixa etária da pesquisa, de fato não há necessidade da autorização de um responsável. Alterado TCLE para consentimento apenas do próprio paciente, excluída possibilidade de consentimento por um responsável.

PENDÊNCIA: RESOLVIDA.

4- Informar os riscos da coleta de sangue e se o excedente destas amostras serão descartadas ou armazenadas para pesquisas futuras.

RESPOSTA: Adicionados riscos e que o material excedente será descartado.

PENDÊNCIA: RESOLVIDA.

5- Informar os riscos da realização da flebotomia.

RESPOSTA: Não será realizada flebotomia. Adequado o texto para "coleta de sangue".

PENDÊNCIA: RESOLVIDA.

A equipe de pesquisa é composta por:

Leonardo Oliveira Reis

Natália Dalsenter Avilez

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os seguintes documentos:

1- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1880970.pdf

2- CARTARESPOSTA.docx

3- ProjetoCorrigido.docx

4- TCLECorrigido.docx

Recomendações:

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.313.261

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.
- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID-19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.
- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.
- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.313.261

cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.313.261

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1880970.pdf	10/03/2022 21:04:30		Aceito
Outros	CARTAREPOSTA.docx	10/03/2022 21:04:19	Natália Dalsenter Avilez	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCorrigido.docx	10/03/2022 21:03:30	Natália Dalsenter Avilez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECorrigido.docx	10/03/2022 21:03:15	Natália Dalsenter Avilez	Aceito
Outros	VinculoDrLeonardo.pdf	08/02/2022 13:05:47	Natália Dalsenter Avilez	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	28/01/2022 13:17:34	Natália Dalsenter Avilez	Aceito
Outros	AnuenciaHMP.pdf	28/01/2022 13:09:29	Natália Dalsenter Avilez	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 25 de Março de 2022

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br