

ROBERTO GOMES JUNQUEIRA

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE *CORE* BIÓPSIA TRANSRETAL
GUIADA POR ULTRA-SOM E BIÓPSIA TRANSRETAL DIGITAL
POR AGULHA FINA DE FRANZÉN PARA DIAGNÓSTICO DE
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA**

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre.
Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha

CURITIBA
1998

ROBERTO GOMES JUNQUEIRA

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE *CORE* BIÓPSIA TRANSRETAL
GUIADA POR ULTRA-SOM E BIÓPSIA TRANSRETAL DIGITAL
POR AGULHA FINA DE FRANZÉN PARA DIAGNÓSTICO DE
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA**

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre
Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha

CURITIBA

1998

A prata tem um princípio das suas veias; o ouro tem um próprio lugar onde se forma.

O ferro tira-se da terra, e a pedra derretida no fogo torna-se em metal.

Pôs termo às trevas, e ele mesmo considera o fim de todas as coisas também a pedra da escuridão, e a sombra da morte.

A torrente divide do povo viandante aqueles de quem o pé do homem pobre se esqueceu, e que estão fora do caminho.

A terra, da qual nascia o pão como do seu lugar, foi destruída pelo fogo.

Há lugares cujas pedras são safiras e cujos torrões são grãos de ouro.

A ave ignorou a sua rota, e o olho do abutre não a viu.

Os filhos dos negociantes não a trilharam, nem a leoa passou por ela.

Estendeu a sua mão contra os rochedos, transtornou os montes desde as suas raízes.

Cortando os penhascos fez arrebenatar arroios, e o seu olho viu tudo o que há precioso,

Investigou também até o fundo dos rios, e pôs às claras o que estava escondido.

Mas a sabedoria onde se acha ela? E qual é o lugar da inteligência?

O homem não conhece o seu preço, nem ela se acha na terra dos que vivem em delicias.

O abismo diz: Ela não está em mim. E o mar publica: Ela não está comigo.

Não se dará por ela ouro o mais puro, nem se pesará prata em câmbio dela.

Não será comparada com as cores mais vivas da Índia, nem com a pedra sardônica preciosíssima, nem com a safira.

Não se lhe igualará o ouro nem o cristal, e ela se não dará em troca pelos vasos de ouro.

Quanto há grande e elevado, não se nomeará em comparação dela: mas a sabedoria se tira de coisas ocultas.

Não se lhe igualará o topázio da Etiópia, nem será comparada com as tintas mais brilhantes.

De onde vem pois a sabedoria? E qual é o lugar da inteligência?

Escondida está aos olhos de todos os viventes, até às aves do céu está oculta.

A perdição e a morte disseram: Aos nossos ouvidos chegou a sua fama.

Deus entende o seu caminho, e Ele mesmo conhece o seu lugar.

Porque Ele vê as extremidades do mundo, e vê tudo o que há debaixo do céu.

Ele é o que deu peso aos ventos, e pesou as águas com medida.

Quando prescrevia certa lei às chuvas, quando designava certo caminho às tempestades ruidosas:

Então a viu, e a manifestou, e preparou, e investigou.

E disse ao homem: Eis aí o temor do Senhor, ele é a mesma sabedoria. E apartar-se do mal, é a inteligência.

(Jó, 28)

À minha esposa Roseana,
plena mulher, pelo grande amor a mim dedicado,
sem o qual não seria possível meu progresso.

A meus filhos Juliana, Gustavo, Ana Carolina e Ana Paula,
razão de minha existência,
por compreenderem os longos períodos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. João Átila Rocha (in memorian), grande mestre a quem devo minha formação urológica.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha, orientador deste trabalho, amigo, pelo apoio e grandes ensinamentos, bem como pelo tempo dispensado.

Ao Prof. Dr. Oswaldo Malafaia, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, minha gratidão pela confiança a mim depositada.

Ao Dr. Antonio Simeão Rodrigues Junior (in memorian), que numa corrente de otimismo e incentivo cooperou para que este sonho se transformasse em realidade.

Ao Dr. Julio Cesar Wiederkehr, amigo, sem o qual eu não iniciaria este Mestrado.

Aos Drs. Odival Timm Junior e Marcelo Sette, por colaborarem na elaboração deste trabalho.

Ao Dr. José Francisco Janini, pelo entusiasmo e desvelo na realização dos exames de biópsia por ultra-som.

Ao Dr. Hercílio Fronza, pelo seu inestimável trabalho nas análises histológicas e citológicas deste trabalho.

A Meu Pai, que soube compreender que a felicidade não se baseia em posses, poder ou prestígio, mas em relacionamentos com as pessoas que se ama e respeita.

À Bibliotecária Simone de Santis, pela formatação e revisão de originais.

Aos funcionários da Uroclínica de Joinville, que tão bem compreenderam a finalidade de meu trabalho e colaboraram para que este objetivo fosse atingido.

A qualquer pesquisador caberá sempre agradecer os favores, demonstrações e generosidades recebidos, quando de suas pesquisas.

Assim, tenho apenas a agradecer com o resultado do meu trabalho: a obra publicada. Espero, assim, poder compensar com este estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
4 MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1 CASUÍSTICA	32
4.1.1 ACHADOS DE ULTRA-SOM	33
4.1.2 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO	33
4.1.3 TOQUE RETAL	34
4.1.4 COMPLICAÇÕES PÓS-BIÓPSIAS	34
4.2 PREPARO DO PACIENTE	35
4.3 TÉCNICA DAS BIÓPSIAS	35
4.3.1 BIÓPSIA DIGITAL COM AGULHA FINA	35
4.3.2 <i>CORE</i> BIÓPSIA	40
4.4 ANATOMIA PATOLÓGICA	42

4.4.1 CITOLOGIA	42
4.4.2 HISTOLOGIA	45
4.5 MÉTODO ESTATÍSTICO	48
4.6 CUSTOS	49
5 RESULTADOS	50
5.1 BIÓPSIAS POSITIVAS	50
5.2 COMPLICAÇÕES	52
5.3 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO	53
5.4 TOQUE RETAL	56
5.5 ULTRA-SOM	58
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
5.7 ANÁLISE DOS CUSTOS	61
6 DISCUSSÃO	62
6.1 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO	62
6.2 TOQUE RETAL	64
6.3 <i>CORE</i> BIÓPSIA	67
6.4 BIÓPSIA TRANSRETAL COM AGULHA FINA PELO INSTRUMENTO DE FRANZÉN	69
6.5 COMPLICAÇÕES DAS BIÓPSIAS	70
6.6 PROFILAXIA PRÉ-BIÓPSIA	71

6.7 COMPARAÇÃO DOS MÉTODOS, BIÓPSIA ASPIRATIVA TRANSRETAL COM AGULHA FINA VERSUS <i>CORE</i> BIÓPSIA	72
7 CONCLUSÕES	76
ANEXOS	77
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

LISTA DE FIGURAS

1	Instrumento idealizado por Franzén	36
2	Instrumento para biópsia aspirativa com agulha fina em posição de uso	36
3	Técnica de punção aspirativa de próstata	38
4	Realização do esfregaço com a utilização de uma segunda lâmina	39
5	Frascos para transporte das lâminas a seco e com fixador citológico de coloração rosa-clara	39
6	Aparelho ultra-sonográfico Dasonics modelo VST Master Series	40
7	Transdutor endocavitário, guia para agulha e agulha tru-cut de disparo automático 18 gauge	41
8	Vista lateral do transdutor com guia acoplado e agulha em posição de uso	41
9	Aglomerado tridimensional de células neoplásicas	43
10	Invasão neural por uma glândula neoplásica bem diferenciada	46
11	Gradação histológica segundo Gleason	47

RESUMO

Sendo o adenocarcinoma de próstata a maior causa de morte por câncer em homens, esforços têm sido feitos para o diagnóstico precoce desta neoplasia pois, nestes casos, há chance de cura com os tratamentos correntes. Como consequência, o número de biópsias de próstata tem aumentado. Vários modos de biopsiar a próstata têm sido propostos para confirmação diagnóstica do adenocarcinoma de próstata, como: *core* biópsia para análise histológica via transretal guiada digitalmente ou por ultra-som, *core* biópsia digital ou por ultra-som via transperineal, e via transuretral com vários tipos de instrumentos e agulhas. Principalmente nos países nórdicos, com maior frequência na Suécia, a biópsia aspirativa com agulha fina para análise citológica tem sido usada como rotina desde a sua popularização a partir de 1960. Nos últimos anos, a *core* biópsia via transretal guiada por ultra-som tem sido o método de escolha para confirmação diagnóstica do adenocarcinoma de próstata na maior parte do mundo. A biópsia aspirativa com agulha fina tem encontrado muita resistência de seu uso como rotina pela pouca experiência de quem realiza e de quem interpreta as lâminas, principalmente no Brasil, a julgar pelos poucos trabalhos realizados. No presente estudo, foram analisados 60 pacientes com suspeita de adenocarcinoma de próstata (toque retal alterado e/ou antígeno prostático específico elevado, e/ou ultra-som suspeito); em um primeiro momento, a biópsia aspirativa transretal com agulha fina e, noutro, a *core* biópsia transretal guiada por ultra-som, comparando-se os métodos de biópsias, suas complicações e seu custo. Como resultado, encontrou-se uma sensibilidade de 85,2% e um valor predectivo negativo de 83,8% para a *core* biópsia e uma sensibilidade de 64,7% e valor predectivo negativo de 68,4% para a biópsia aspirativa transretal com agulha fina. Quando comparados os métodos de biópsia, houve diferença significativa ($p=0,0288$) demonstrando a maior confiabilidade para a *core* biópsia. Quanto às complicações, a *core* biópsia foi significativamente maior do que a biópsia aspirativa com agulha fina e seu custo 5 vezes superior.

ABSTRACT

Being the prostate adenocarcinoma the largest death cause for cancer in men, efforts have been made for the precocious diagnosis of this neoplasm since, in these cases, there is a chance of cure with the current treatments. As consequence, the number of prostate biopsies has been increasing. Several manners of biopsy the prostate has been proposed for diagnosis confirmation of the prostate adenocarcinoma as: core biopsy for histologic analysis through transrectal guided digitally or for ultrasound, core digital biopsy or for ultrasound through transperineal, and transurethral with several types of instruments and needles. Mainly in the Nordic countries of Europe, with larger frequency in Sweden, the aspiration biopsy with fine needle for cytological analysis has been used as routine from its popularization starting from 1960. In the last years, core biopsy through rectal trans guided by ultra-sound it has been the choice method for diagnosis confirmation of the prostate adenocarcinoma in most of the world. The aspiration biopsy with fine needle has been finding a lot of resistance of its use as routine for the little experience of who accomplishes and of who interprets the sheets, mainly in Brazil, judging by the few accomplished works. In the present study, they were accomplished, in a first moment, aspiration biopsy rectal trans with fine needle and, in other, core biopsy rectal trans guided by ultra-sound being compared the methods of biopsies, its complications and its cost in 60 patient with suspicion of prostate adenocarcinoma for the touch rectal suspect and or for the Prostate Specific Antigen (P.S.A.) altered e/ou discovery of suspicious ultra-sound. As result, met a sensibility of 85,29% and a value negative predictive of 83,87% for it core biopsy rectal trans guided by ultra-sound and a sensibility of 64,71% and value negative predictive of 68,42% for the aspiration biopsy rectal trans with fine needle. When compared the biopsy methods, there was significant difference ($p=0,0288\%$) demonstrating the largest reliability for it transrectal ultrasound guided biopsy. With relationship to the complications, core biopsy guided by ultra-sound it went significantly larger than to aspiration biopsy with fine needle and its cost 5 times superior.

1 INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata é o câncer mais comum diagnosticado em países desenvolvidos, já sendo comparado ao câncer de pulmão como a maior causa de óbitos em homens. Nos Estados Unidos, em 1994, estimou-se que mais de duzentos mil novos casos de adenocarcinoma de próstata foram diagnosticados e mais de trinta e oito mil mortes ocorreram (BORING; SQUIRES; TONG, 1994). No Brasil, poucos dados estatísticos existem sobre a incidência de câncer de próstata e sua mortalidade, porém SROUGI refere que na cidade de São Paulo são diagnosticados 22 novos casos em cada cem mil habitantes por ano (SROUGI, 1996b).

O diagnóstico precoce do adenocarcinoma através de exames clínicos e laboratoriais e exame confirmatório por métodos de biópsias dirigidas digitalmente ou por meio de ultra-som por via perineal, transuretral, transretal é fundamental, pois há chance de cura com os tratamentos correntes. Vários tipos de agulhas e instrumentos foram desenvolvidos, como a de Franklin-Silverman, “Tru-Cut”, “Biopty-Gun”, da agulha fina para biópsia aspirativa, todos têm sido usados.

A partir de 1968, McNEAL elaborou um modelo tridimensional da próstata e, com desenvolvimento no Japão, em 1975, do ultra-som transretal, permitiu-se identificar aspectos da próstata até então desconhecidos. A utilização de transdutores endoretais de alta frequência permitiu distinção entre 4 zonas descritas por McNEAL: zona periférica que constitui 70% da próstata glandular, formando uma espécie de disco cujos ductos radiados se dirigem ao verumontanum e é nesta zona em que ocorre a maioria dos adenocarcinomas; zona central que constitui 10% da próstata glandular com formato de uma pirâmide estreitando-se para um ápice no verumontanum; zona de transição ou região periuretral que constitui 20% da próstata onde ocorre frequentemente hiperplasia nodular benigna, apresentando-se intimamente relacionada ao esfíncter muscular periuretral que existe próximo ao verumontanum; e estroma fibromuscular anterior que forma a superfície anterior da próstata como uma camada espessa, não glandular, recobrando anteriormente as 3 regiões glandulares (McNEAL, 1968).

Com a descrição da técnica da biópsia transretal guiada por ultra-som, houve popularização e grande aceitação do método em grande parte do mundo, com estudos demonstrando sua grande importância no diagnóstico do

adenocarcinoma de próstata, embora existam divergências quanto à viabilidade do seu uso como rotina.

Várias maneiras de biopsiar a próstata por via transretal têm sido propostas: biópsia sistemática, biópsia da zona de transição, biópsia sistemática estendida e biópsia restrita. Na biópsia sistemática se retira material da área suspeita, 2 a 3 fragmentos das regiões apicais, medianas e basais e da zona periférica da próstata bilateralmente. A biópsia da zona de transição pode ser feita rotineiramente durante a realização da biópsia sistemática, ou programada após resultado negativo da mesma. A biópsia estendida é útil no estadiamento do adenocarcinoma de próstata, pois inclui as zonas de escape tumoral como cápsula adjacente às lesões periféricas, vesícula seminal, linfonodos periprostáticos. Na biópsia restrita, a área suspeita é biopsiada, não havendo necessidade de inclusão do lobo contralateral ou sítios de escape tumoral.

Desde que foi sugerida, pela primeira vez, a biópsia aspirativa com agulha fina, já se comentava da necessidade da experiência para a coleta do material e interpretação das lâminas.

A partir de 1960, com a descrição de um novo instrumento, a técnica de biópsia aspirativa com agulha fina ganhou popularidade principalmente na Suécia, mostrando-se de grande valia no auxílio diagnóstico do adenocarcinoma de

próstata, sobretudo pela facilidade com que é realizada, baixo índice de complicações e baixo custo. Várias publicações demonstram a segurança do método da biópsia aspirativa com agulha fina. Embora bem aceito nos países nórdicos, onde seu uso é estimulado como primeiro recurso de confirmação na suspeita diagnóstica do adenocarcinoma de próstata, existe certa resistência de seu emprego em outros locais, principalmente nos Estados Unidos e também no Brasil. São poucas as publicações em nosso País sobre biópsia aspirativa com agulha fina, o que demonstra a pouca familiaridade dos urologistas com o método e na interpretação das lâminas por parte dos patologistas. Em um país com poucos recursos para a saúde, como o Brasil e pelo impacto econômico que a doença e o diagnóstico trazem, justificam-se os esforços para se tornarem mais acessíveis os meios alternativos para o diagnóstico do adenocarcinoma de próstata, que são de fácil execução, apresentam baixo índice de complicações e têm, sabidamente, um custo inferior aos outros métodos confirmatórios de biópsia.

2 OBJETIVOS

Neste trabalho procura-se avaliar, comparativamente, os resultados obtidos com os métodos *core* biópsia guiada por ultra-som e biópsia aspirativa com agulha fina com instrumento de Franzén e comparadas suas complicações e custos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Em 1930, FERGUSON, urologista do Memorial Hospital de Nova York, introduziu a biópsia aspirativa da próstata descrevendo uma técnica que utilizava a via perineal com agulha 18 gauge* e, em 1937, apresentou uma avaliação do procedimento em 3 séries de biópsias aspirativas, obtidas em diferentes circunstâncias. A primeira série foi de 50 biópsias consecutivas, obtidas por um cirurgião e avaliadas por um patologista de longa experiência no diagnóstico de câncer, e que já avaliara mais de cinco mil aspirações de outra parte do corpo. A segunda série foi iniciada 6 meses após a primeira, com outros 50 pacientes, também realizadas pelo mesmo cirurgião e interpretadas pelo mesmo patologista. A terceira série foi iniciada 6 anos após as duas primeiras séries, pois, segundo o autor, este foi o tempo necessário para o diagnóstico correto pelo curso clínico da doença em cada caso. Esta terceira série foi realizada em 36 pacientes, feita por 7 residentes orientados por um cirurgião que conhecia a técnica e interpretada por um patologista não familiarizado com a interpretação da citologia. Nas duas primeiras séries, o diagnóstico de câncer foi feito em 59 dos 100 casos; na

* Derivada do francês *gauge*; medida de acordo com um padrão ou sistema.

terceira série, o diagnóstico de câncer foi feito em 10 casos dos 36 analisados. O interessante, nesses trabalhos pioneiros, é que o autor já chamava a atenção da necessidade da experiência para a coleta adequada do material e da interpretação das lâminas.

O método de biópsia aspirativa da próstata foi popularizado por FRANZÉN, GIERTZ e ZAJICEK (1960) ao descreverem uma nova técnica para biópsia transretal aspirativa. O instrumento consistia de uma agulha 22 gauge (0,7 mm), uma seringa para aspiração, um guia para agulha com apoio palmar e um anel para ponta do polegar, que orienta a punção. Relatam, nesse estudo, 100 biópsias aspirativas com este novo método, comentando seu promissor uso.

Em 1970, um dos primeiros trabalhos publicados foi o de ALFTHAN et al. que realizaram em 220 pacientes com suspeita de câncer de próstata pelo toque retal, biópsia aspirativa transretal com agulha fina e biópsia perineal com agulha de Vim-Silverman. Encontraram os autores 82 pacientes com carcinoma de próstata, sendo que destes, 69 pacientes ou 84% foram diagnosticados pela citologia e 72 pacientes ou 88% foram diagnosticados pela histologia. Recomendam, nesse trabalho, a biópsia aspirativa com agulha fina como primeiro método de rotina para casos de suspeita de carcinoma de próstata pelo toque retal.

Em 1971, ESPOSTI analisou o grau de diferenciação celular em pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata por biópsia transretal com o instrumento de Franzén em 469 pacientes, comparando o grau de diferenciação com a sobrevida dos pacientes. Por 5 anos, dividiu os tumores de acordo com a sua diferenciação celular, em Grau I ou seja bem diferenciado, Grau II moderadamente diferenciado e Grau III pouco diferenciado. A comparação entre o grau de diferenciação celular e a sobrevida do paciente mostrou que 73% dos pacientes com grau I, 61% com grau II e 29% com grau III ainda estavam vivos após 3 anos e que, após 5 anos, 68% do grau I, 55% do grau II e 11% do grau III ainda estavam vivos, levando o autor a enfatizar a importância da diferenciação celular do carcinoma de próstata antes do início do tratamento.

A morfologia do aspirado citológico da próstata foi correlacionada com a histologia por EPSTEIN (1976) num estudo com 118 pacientes. Comentam os autores que os resultados falso-negativos são uma limitação da biópsia aspirativa, mas que também ocorrem na biópsia por histologia. Chamam atenção para os resultados falso-positivos que consideram os mais sérios problemas encontrados na aspiração, porém, que ocorrem em menor frequência em mãos experientes, uma vez que a habilidade do patologista em diferenciar as células prostáticas atípicas e carcinoma bem diferenciado é crucial para acurácia do método.

Realizaram as biópsias aspirativas pela técnica descrita por Franzén com agulha para punção lombar 22 gauge e a biópsia histológica via perineal ou transretal e 43 pacientes foram diagnosticados como portadores de adenocarcinoma de próstata, sendo o diagnóstico definitivo feito pela clínica do paciente, achados laboratoriais, e pela histologia. A acurácia da biópsia histológica foi de 85,6% e dos aspirados de 86,6% e, quando ambas as técnicas foram consideradas juntas, foi de 95,8%. Recomendam os autores que ambas as técnicas devem ser consideradas e usadas simultaneamente no diagnóstico do adenocarcinoma de próstata.

No Instituto Karolinska, na Suécia, WILLEMS e LOWHAGEN (1981) descrevem que anualmente cerca de 750 biópsias aspirativas são realizadas e que, dessas biópsias, cerca de 30% são diagnosticadas como adenocarcinoma de próstata comentando o valor do seu uso como rotina.

Em 1984, CHODAK et al. relataram os resultados iniciais de um estudo comparando biópsia transretal aspirativa com aparato de Franzén com a *core* biópsia transperineal em 31 pacientes submetidos a 38 biópsias feitas simultaneamente por ambos os métodos. Referem os autores uma taxa de falso-negativo de 14% para a *core* biópsia transperineal digital, que posteriormente foram confirmados como adenocarcinoma de próstata após serem submetidos a

prostatectomia radical, e não havendo falso-negativo para a biópsia aspirativa. Do material obtido pela *core* biópsia, 14% foi insuficiente para o diagnóstico e 3% da biópsia aspirativa para a biópsia por agulha fina. Concluem que a biópsia aspirativa oferece várias vantagens sobre a *core* biópsia transperineal e deve ser regularmente usada para o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.

Já em 1986, CHODAK et al. revisaram a experiência do serviço com a biópsia aspirativa de próstata durante um período de 18 meses em 75 pacientes. Acharam uma sensibilidade de 98% para a biópsia aspirativa e de 81% para a *core* biópsia transperineal digital. Comentam os autores que esses dados confirmam o valor da biópsia aspirativa transretal como de boa sensibilidade e de fácil execução e que, devido à sua pouca frequência de uso nos EUA, deveria ser mais difundida e encorajada a sua utilização.

Em 1988, GRAHAM et al. relatam a observação de 11 anos em 172 pacientes submetidos a biópsia aspirativa repetida com aparato de Franzén, sendo a positividade do procedimento comparado com a histologia da *core* biópsia, ressecção transuretral e a enucleação da próstata. Comentam os autores que os dados obtidos sugerem que a biópsia aspirativa tem uma especificidade e sensibilidade similar a *core* biópsia, sendo um importante meio de re-teste quando se tem um nódulo palpável ao toque retal e a biópsia inicial é negativa.

Encontraram os autores uma sensibilidade de 82% e especificidade de 94% para a biópsia aspirativa.

No Brasil, AJZEN (1990), em tese de doutorado na Escola Paulista de Medicina intitulada “A ultra-sonografia endorectal no diagnóstico do câncer de próstata, estudo comparativo entre biópsia aspirativa dirigida pela ultra-sonografia e pelo toque retal”, conclui que a sensibilidade na detecção do câncer de próstata pelo exame ultra-sonográfico foi 2,7 vezes maior do que no exame digital. Quando palpado e identificado ultra-sonograficamente um nódulo suspeito de ser cancerígeno, houve concordância do diagnóstico de câncer quando foi biopsiado simultaneamente pelos métodos de biópsia digital e guiada por ultra-som. Quando um nódulo prostático sugestivo de câncer é palpável e identificável ao exame ultra-sonográfico, a biópsia dirigida por ultra-sonografia endorectal é tão eficaz quanto à dirigida digitalmente. A biópsia dirigida por ultra-som é necessária naqueles casos que apresentam palpação negativa mas tem suspeita clínica ou ultra-sonográfica de neoplasia. Quando os 2 métodos de biópsias são usados associadamente em um mesmo paciente, aumenta a sensibilidade no diagnóstico de adenocarcinoma de próstata em cerca de 10% quando o nódulo é palpável, e, quando se demonstra um nódulo somente por ultra-som, a sensibilidade aumenta 5%. Quando um nódulo prostático sugestivo de câncer é palpável e identificável

ao exame ultra-sonográfico, os métodos de biópsia aspirativa digital e ultra-sonográfico são complementares entre si, devendo-se usar um sempre que o outro for negativo. Na presença de um nódulo prostático suspeito de câncer, quando os resultados das biópsias aspirativas dirigidas tanto pelo toque digital como pelo exame ultrasonográfico forem negativos, é conveniente biópsia cirúrgica.

Em 1990, FONSECA JUNIOR et al. publicaram um trabalho com citologia aspirativa da próstata com agulha fina e correlacionaram os achados ultra-sonográficos e citologia. Apresentam os autores os resultados de 119 pacientes, cuja próstata era anormal pelo toque retal e que foram submetidos a exame ultra-sonográfico via transretal e biópsia aspirativa com agulha fina via transperineal. Observam os autores que, apesar da sensibilidade da ultra-sonografia transretal na detecção de alterações prostáticas, estas não eram específicas quanto ao diagnóstico ultra-sonográfico de benignidade ou malignidade, sendo que a citologia permitiu, na maioria das vezes, distinção entre lesões benignas e malignas, além de não apresentar complicações durante e após o procedimento.

Nos estudos comparativos entre biópsia transretal com agulha fina com instrumento de Franzén com *core* biópsia digital transretal e, por vezes transperineal, feitos simultaneamente, BRENNER et al. (1990) avaliaram 166 pacientes por um período de 2 anos com suspeita clínica de câncer de próstata ou

pelo toque retal. Também comentam o uso, em todos os pacientes, de antibiótico profilático e preparo intestinal antes do procedimento, para evitar infecção após as biópsias. O material foi analisado por um patologista que não tinha conhecimento da clínica do paciente e nem da *core* biópsia. Encontraram os autores uma sensibilidade de 87% e especificidade de 93% para a citologia com uma concordância de 93% com a *core* biópsia. Compararam, ainda, os autores seus resultados com a literatura, concluindo que a biópsia aspirativa com agulha fina é segura, de baixo custo, acurada, devendo esta técnica ser encorajada.

Em 1990, NIEJADLIK, DWYER e ROUSSEAU avaliaram e acompanharam, por um período de 3 anos, 158 pacientes que foram submetidos à biópsia aspirativa com agulha fina. Em uma fase inicial a *core* biópsia digital foi executada imediatamente após a biópsia aspirativa, porém dentro de alguns meses a correlação com a biópsia aspirativa foi considerada excelente, sendo a *core* biópsia descontinuada. Um total de 47 casos foram considerados positivos para adenocarcinoma de próstata, encontrando os autores uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 97%, concluindo que a biópsia aspirativa com agulha fina deve ser encorajada como parte do armamento do urologista, pois sua execução é fácil, segura, com pouco desconforto para os pacientes e raros casos de falso-positivos, podendo ser repetida quando a citologia é suspeita ou atípica.

Ainda em 1990, VOISIN et al. realizaram biópsia aspirativa transretal com agulha 18 gauge e *core* biópsia digital simultaneamente em 200 pacientes com suspeita de adenocarcinoma de próstata pelo toque retal ou achados ecográficos. Ambos os procedimentos foram realizados via ambulatorial, sem anestesia e com uso de antibioticoterapia profilática meia hora antes do procedimento. De 6 a 8 punções foram realizadas em cada lobo prostático incluindo a área suspeita. A sensibilidade da biópsia aspirativa para o diagnóstico de câncer foi de 87% e a especificidade foi de 95%. Mostram os autores a importância de múltiplas punções confirmando o valor da biópsia sistemática aspirativa com agulha fina na suspeita do câncer de próstata.

Em outro estudo feito por MONDAL, GHOSH e GHOSE (1990) em 126 pacientes com suspeita de adenocarcinoma de próstata por alterações ao toque retal, foi realizada biópsia aspirativa com agulha fina com o instrumento de Franzén, comparando-se a *core* biópsia perineal ou cirurgia. A análise mostrou hiperplasia em 40 casos, prostatite crônica em 4 casos, tuberculose de próstata em 4 casos e malignidade em 76 casos, sendo 2 casos dados como suspeitos e posteriormente confirmados como positivos para adenocarcinoma de próstata pela análise histológica após prostatectomia. Ainda relatam os autores que 5 casos, que foram positivos para câncer pela biópsia aspirativa e negativa pela *core*

biópsia, mostraram-se com câncer após a prostatectomia. Acharam os autores uma acurácia para a citologia de 98,4%, sendo a taxa de falso-negativo de 1,6%, não mostrando citologia falso-positivo. Concluem que a biópsia aspirativa de próstata requer um citopatologista treinado e experiente para interpretação dos esfregaços, pois ela apresenta sensibilidade alta, sem complicações e de baixo custo, sendo o método ideal para determinar a etiologia de próstatas com suspeita de malignidade.

Também BOTTLES e EGERTER (1990) chamaram a atenção para a curva de aprendizado, tanto para a coleta do material como para a interpretação das lâminas nas biópsias aspirativas com agulha fina.

Uma técnica de *core* biópsia digital com instrumento biopty* foi descrita por RENFER et al. (1991) e comparada com a biópsia aspirativa com agulha fina, além de comparar o conforto do paciente, por ambos os métodos, em 100 pacientes com toque retal alterado. Os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião e as lâminas interpretadas pelo mesmo patologista. Um total de 180 procedimentos combinados foram executados, pois biópsia adicional foi realizada quando a biópsia aspirativa ou a *core* biópsia era suspeita ou sem diagnóstico. O diagnóstico final foi baseado nos resultados dos procedimentos

* Instrumento utilizado para biópsias.

múltiplos, a não ser que o carcinoma fosse detectado na primeira *core* biópsia. Um total de 30 carcinomas foram detectados após múltiplas biópsias, sendo 26 detectados inicialmente na primeira *core* biópsia. Assim, acharam os autores para *core* biópsia uma sensibilidade de 87% com valor predectivo negativo de 96,6%. Por definição o valor predectivo positivo e a especificidade foi de 100%. Os aspirados foram positivos em 17 dos 30 carcinomas, com uma sensibilidade de 57% e uma especificidade de 89%. Quanto à quantificação do desconforto, a *core* biópsia realizada com instrumento biopty foi menor do que a biópsia com agulha fina. Concluem os autores que a biópsia com o instrumento biopty é segura, bem tolerada e mais acurada que a biópsia aspirativa.

Em 1991, um estudo realizado por CULLMANN em 78 pacientes, com toque retal alterado, achados de ultra-som ou antígeno prostático específico elevado, analisou a biópsia transretal com agulha fina simultaneamente à *core* biópsia transperineal guiada por ultra-som. Conclui o autor que a biópsia aspirativa com agulha fina foi superior a *core* biópsia guiada por ultra-som, com uma sensibilidade de 83% para a aspirativa e de 74,4% para a transperineal guiada por ultra-som. Ainda, comenta que os achados ultra-sonográficos transretais são muito inespecíficos para permitir que biópsias guiadas por ultra-som forneçam melhores resultados que os obtidos pela biópsia digital.

Em 1992, foi publicado por EBLE e ANGERMEIER um artigo de revisão sobre o papel da biópsia aspirativa com agulha fina e da *core* biópsia no diagnóstico do adenocarcinoma de próstata. Comentam sobre o desenvolvimento das técnicas de biópsias, vantagens, sobre estudos comparativos entre os métodos e suas complicações.

A segurança da biópsia aspirativa no aumento de volume prostático correlacionando com o material removido cirurgicamente foi avaliada por ARYYA et al. (1992). Dos 100 pacientes estudados histologicamente, 93 casos tiveram o diagnóstico de doença benigna e 7 casos de doença maligna. Nos diagnósticos de doença benigna, foram encontrados 80 hiperplasia benigna, 8 hiperplasia benigna com prostatite crônica, 4 casos com hiperplasia atípica, e 1 caso de prostatite tuberculosa. Nos 7 casos de adenocarcinoma de próstata, 1 caso foi graduado como bem diferenciado, 3 casos como moderadamente diferenciados, 2 casos pouco diferenciados e 1 caso como carcinoma de células transicionais. A taxa de acurácia citológica foi de 99% para identificar as lesões de natureza benigna ou maligna e de 94% no diagnóstico citológico específico exatamente similar ao diagnóstico histopatológico. Concluem os autores que a técnica de biópsia aspirativa é simples, rápido resultado, econômica e bem aceita pelo paciente.

No Brasil, em 1993, com o objetivo de avaliar a eficiência da citologia aspirativa no diagnóstico de neoplasia prostática, SAKAI et al. realizaram biópsia convencional da próstata e punção aspirativa com agulha fina de raquianestesia em 105 pacientes com toque retal considerado suspeito de processo maligno. Em 44 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma da próstata, a citologia foi positiva para células neoplásicas em 38 (86%) pacientes, suspeita em 3 (7%) e negativa em 3 (7%); e a biópsia convencional revelou neoplasia em 40 (91%) casos. Os autores concluem que a citologia por punção aspirativa da próstata, usando agulha fina de raquianestesia, contribui objetivamente para o diagnóstico de neoplasia maligna da próstata.

Em artigo de revisão, ANDERSSON et al.(1994) se propuseram a verificar a acurácia, aceitabilidade, complicações e custo da biópsia aspirativa e compará-la com a biópsia histológica. Comentam que a biópsia aspirativa com agulha fina foi rapidamente aceita na Escandinávia e em outros países da Europa porém com resistência de aceitação nos EUA devido, em parte, à performance dos resultados obtidos em serviços sem treinamento adequado e também pela relutância de muitos patologistas em aceitar o diagnóstico citológico como igual ao histológico. Referem que com o aparecimento, nos últimos anos, de agulhas com mecanismo de disparo automático, usualmente utilizadas e guiadas por ultra-som transretal

com retiradas em diferentes áreas da glândula e com pouco desconforto ao paciente tem mudado o método de escolha para muitos urologistas, nos EUA e Europa.

Quanto à acurácia diagnóstica da biópsia aspirativa com agulha fina, referem que vários trabalhos têm sido publicados, com sensibilidade variando de 60% a 98% e boa correlação com a sensibilidade e especificidade da biópsia histológica e que a obtenção de material adequado depende da prática e frequência com que o procedimento é realizado. Comentam ainda que a biópsia transretal, guiada por ultra-som, aumenta muito a obtenção de material da área suspeita.

Os custos comparativos da biópsia aspirativa com agulha fina e a *core* biópsia guiada por ultra-som diferem nos EUA e na Escandinávia, sendo que a biópsia aspirativa é de 2 a 3 vezes mais barata que a biópsia guiada por ultra-som. Na Universidade da Califórnia, em São Francisco, em março de 1993 foi calculado o custo da biópsia aspirativa em US\$ 340 e da *core* biópsia guiada por ultra-som em US\$ 750, incluindo neste custo o diagnóstico por imagem, amostra e processamento do material assim como a interpretação das lâminas.

Por isso, recomendam os autores que a biópsia aspirativa deve ser usada como rotina no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com suspeita de

adenocarcinoma de próstata, sendo essencial que o patologista e quem realiza o procedimento sejam experientes, deixando-se a biópsia guiada por ultra-som para pacientes candidatos a prostatectomia radical.

No Brasil, ALFER JUNIOR (1994), em tese de doutorado na Universidade de São Paulo, realizou um estudo comparativo entre a citologia prostática com a histologia, grau de diferenciação tecidual obtido pela análise histológica, e custos de cada procedimento em pacientes com suspeita de adenocarcinoma de próstata pelo toque retal ou alteração do antígeno prostático específico. A análise citológica foi realizada através de material obtido pela biópsia com o instrumento de Franzén da área suspeita e a análise histológica através da *core* biópsia digital realizada com agulha de Vim-Silverman ou agulha tru-cut* 14 gauge, também, da área suspeita nos outros quadrantes da próstata. O estudo anátomo-patológico foi realizado sempre pelo mesmo patologista que não tinha conhecimento prévio do registro do paciente, sendo a correlação entre citologia e histologia feita posteriormente. Além da correlação entre a citologia e a histologia, foi avaliado o grau de diferenciação citológica pela biópsia aspirativa e comparada com o grau de diferenciação tecidual obtido pela análise histológica.

* Tipo de agulha usada para biópsia histológica da próstata.

Concluiu o autor que houve concordância entre os métodos quanto à presença ou não de adenocarcinoma de próstata, mas não quanto ao grau de diferenciação do câncer. A acurácia, sensibilidade e especificidade da citologia foram de 89,29%, 73,33%, 100% e da histologia 96,43%, 91,11%, 100% respectivamente. Quanto à presença de material inadequado para análise, na citologia foi significativamente maior do que na da histologia. Aqui também, a análise de custos mostrou que o aspirado foi aproximadamente 10 vezes mais barato que a *core* biópsia.

Em 1995, PALMER et al. analisaram, em estudo prospectivo, o uso da biópsia aspirativa com agulha fina como *screening* no diagnóstico de adenocarcinoma de próstata em 159 pacientes, com presumível diagnóstico de hiperplasia benigna de próstata tanto pelo toque retal como por fosfatase ácida. O procedimento foi realizado pela mesma técnica idealizada por Franzén, previamente à cirurgia. A incidência de adenocarcinoma de próstata foi de 5,6%, sendo que 4 pacientes foram estadio A1 e 5 pacientes estadio A2. Somente 1 paciente com estadio A2 foi positivo pela citologia. Encontraram os autores uma sensibilidade de 56% e especificidade de 69%, valor predectivo positivo de 24% e valor predectivo negativo de 90%. Comentam, ainda, que a biópsia aspirativa com agulha fina em conjunção com o toque retal suspeito ou ultra-som suspeito é

um bom método de confirmação diagnóstica; porém, com os resultados encontrados neste estudo, o uso da biópsia aspirativa com agulha fina não é um bom meio de *screening* para câncer de próstata em pacientes com sintomas urinários suspeitos de hiperplasia benigna de próstata.

O conceito da anatomia prostática foi revolucionado por McNEAL (1968), que elaborou um modelo tridimensional da próstata, permitindo identificar aspectos e complexidades até então não identificados. A próstata foi dividida em 4 zonas, ou seja, zona periférica, zona central, zona de transição ou periuretral e estroma fibromuscular anterior.

É importante salientar que no Brasil, CAMPOS-FREIRE FILHO e GIRON (1974) introduziram a biópsia digital transretal com agulha de Silverman Franklin, apresentando 41 casos realizados com este método.

A partir de 1975, com o desenvolvimento de transdutores para ultra-som transretal para próstata por WATANABE, IGARI e TANAHASHI, permitiu-se examinar a próstata, além das vias transabdominal e transperineal, também pela via transretal.

A partir de 1981, com a descrição da técnica para biópsia transretal guiada por ultra-som da próstata por HOLM e GAMMELGAARD, houve popularização e grande aceitação da técnica deste meio de biópsia.

Já RESNICK (1988) avaliou, em 45 pacientes com nódulos prostáticos por toque retal, a *core* biópsia digital e a *core* biópsia transretal guiada por ultra-som. Comenta o autor que várias técnicas têm sido utilizadas para se obter material para análise anátomo-patológica, entre elas a *core* biópsia transperineal, *core* biópsia digital transretal e a biópsia aspirativa. Refere que a biópsia guiada por ultra-som tem-se mostrado de grande valor; mas o que não está bem determinada é a necessidade de seu uso como rotina na avaliação de lesões nodulares encontradas ao toque retal. Apresenta como resultado a obtenção de 21 pacientes com diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, 14 com o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, 9 com processo inflamatório e 1 com infarto prostático. Dos 14 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata, 11 foram pelos dois os métodos, 2 pela *core* biópsia digital transretal e 1 pela biópsia transretal guiada por ultra-som. Conclui o autor que o estudo indica que a *core* biópsia transretal guiada pelo ultra-som não é necessária como procedimento de rotina quando se tem algum nódulo palpável ao toque retal.

Em 1991, WEAVER, NOBLE e WEIGEL avaliaram, em 51 pacientes com toque retal alterado, a *core* biópsia digital com a *core* biópsia guiada por ultra-som. Cada paciente recebia quinolona como antibiótico profilático, 2 horas antes da biópsia, além de Flett enema, e o procedimento foi realizado sem sedação. O

paciente era colocado em decúbito lateral esquerdo e examinado pelo ultra-som, sendo que somente a área que melhor correspondia ao achado do toque retal era biopsiada com 3 fragmentos retirados com agulha tru-cut 18 gauge para exame anátomo-patológico. Em seguida, era realizada a biópsia digital, também somente na área suspeita pelo toque retal com aparato biopty com agulha 18 gauge, com retirando-se 3 fragmentos. Relatam os autores que a *core* biópsia digital foi positiva para adenocarcinoma de próstata em 9 pacientes e que a biópsia guiada por ultra-som foi positiva em 23 casos, incluindo aqueles biopsiados pela digital. Concluem que as novas gerações de ultra-som promovem maior acurácia nas imagens, justificando como rotina para o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata e devendo ser rotineira a biópsia guiada por ultra-som naqueles pacientes com suspeita clínica e ultra-sonográfica de adenocarcinoma de próstata.

TORP-PEDERSEN (1991) refere que o ultra-som transretal de próstata, quando associado a *core* biópsia guiada por ultra-som com agulha 18 gauge, é um poderoso meio para o diagnóstico do adenocarcinoma de próstata e o ultra-som, por si só, o melhor instrumento de *screening*. Comentam que o inconveniente da biópsia guiada por ultra-som é o risco de infecção e que não usam antibiótico profilático, pois seu benefício não foi provado. Entretanto, dão algumas orientações aos pacientes que, se apresentarem temperatura acima de 38 graus,

devem entrar em contato com o hospital. Avaliaram 310 pacientes que foram submetidos à biópsia transretal guiada por ultra-som e a biópsia aspirativa transretal com agulha fina, encontrando uma sensibilidade da *core* biópsia guiada por ultra-som de 98% e da citologia de 63% e o valor predectivo positivo para a biópsia guiada por ultra-som foi de 100% e da citologia de 94%. Com base nisto, não recomendam a citologia e sim, a biópsia guiada por ultra-som, pois não tem falso-positivo e dão boa base para a graduação do tumor.

Em 1992, LIPPMAN, GHIATAS e SAROSDY realizaram um estudo comparativo entre a *core* biópsia guiada por ultra-som com instrumento biopty com agulha 18 gauge e com a *core* biópsia digital sistemática com agulha tru-cut 14 gauge. O estudo foi dividido em 2 etapas. A primeira etapa foi em 136 pacientes com suspeita clínica de adenocarcinoma de próstata pelo toque retal, dos quais 40 pacientes (30%) foram positivos pela biópsia digital transretal sistemática. A segunda foi realizada em 44 pacientes, que retornaram ao serviço 1 ano após com o primeiro resultado negativo da biópsia para adenocarcinoma de próstata, porém, com toque retal suspeito que foram submetidos a *core* biópsia guiada por ultra-som. Destes 44 pacientes, em somente 4 (9,1%) a biópsia guiada por ultra-som foi positiva para adenocarcinoma de próstata. Referem os autores que com os resultados obtidos, que foram significativamente menores do que os

de outros centros, a *core* biópsia digital sistemática é de alta acurácia para o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.

Em estudo semelhante, VAN EVERY e ROONEY (1993) compararam a biópsia transretal guiada por ultra-som com a *core* biópsia digital transretal em 202 pacientes com suspeita pelo toque retal de câncer de próstata. Após a biópsia digital com agulha 18 gauge com instrumento biopty da área suspeita, o paciente foi submetido a *core* biópsia guiada por ultra-som. Quanto ao uso de antibiótico profilático, todos os pacientes receberam ciprofloxacina na noite anterior, uma hora antes e na noite posterior a biópsia. Acharam os autores uma sensibilidade de 92% e valor predectivo negativo de 92,7% para a *core* biópsia guiada por ultra-som e uma sensibilidade de 90% e valor predectivo negativo de 91,6% para a *core* biópsia digital. Consideraram a especificidade e o valor predectivo positivo de 100%. Concluem que os 2 métodos são complementares e devem ser considerados em pacientes com toque retal alterado.

Quanto às complicações da *core* biópsia guiada por ultra-som, TORP-PEDERSEN et al. (1989) descreveram a experiência em 149 biópsias realizadas em pacientes com suspeita de câncer de próstata. Os procedimentos foram realizados com agulha 18 gauge com disparo automático e retirada de 2 a 3 fragmentos prostáticos. A análise histológica demonstrou 77 (52%) de

adenocarcinoma de próstata, 1(1%) caso de carcinoma de células transicionais, 17 casos (11%) de atipia celular e 54 pacientes (36%) de lesões benignas. O uso de antibiótico profilático foi usado em 36 pacientes após a biópsia. De todos os pacientes submetidos ao estudo, 138 responderam por telefone a um questionário sobre as complicações pós-biópsia, sendo a hematúria referida em 51 pacientes (37%), uretrorragia em 13 pacientes (9,4%), hemospermia em 7 casos (5%), febre transitória em 1 paciente (0,7%) e febre com uso de antibiótico em 1 paciente (0,7%). Concluem os autores que a biópsia transretal guiada por ultra-som é procedimento seguro e valoroso instrumento para o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.

As complicações da *core* biópsia transretal guiada por ultra-som e da biópsia aspirativa com agulha fina realizadas concomitantemente foram analisadas por GUSTAFSSON et al. (1990) em 145 pacientes. Relatam os autores que encontraram uma alta incidência de infecção (6,2%) quando comparada a taxa de 1%, quando somente a biópsia aspirativa foi realizada. Comentam ainda que esta diferença da taxa de infecção é devido ao calibre da agulha usada em cada tipo de procedimento, ou seja, 18 gauge (1,2 mm) para a *core* biópsia e 22 gauge (0,7 mm) para a biópsia aspirativa. Concluem que, devido ao resultado encontrado, é

recomendável o uso de antibiótico profilático a todos os pacientes que se submeterem à *core* biópsia transretal de próstata.

Em 1993, AUS et al. avaliaram a aceitabilidade e complicações em 511 pacientes submetidos à biópsia transretal guiada por ultra-som. Referem que em 78 pacientes foi realizada, além da biópsia guiada por ultra-som, a biópsia aspirativa com agulha fina, sendo que destes pacientes 82% preferiram a segunda modalidade de biópsia. Quanto às complicações, referem que a taxa de infecção do grupo todo, submetido à biópsia guiada por ultra-som, foi de 4,1%. Trinta e dois por cento (32%) dos pacientes que receberam quimioterápico, norfloxacin 1 comprimido via oral 2 vezes ao dia durante 7 dias, tiveram uma taxa de infecção de 0,8%. Os pacientes remanescentes que usaram norfloxacin 400mg na hora da biópsia e na noite pós-biópsia, tiveram uma taxa de infecção de 5,6%. Concluem os autores que a biópsia guiada por ultra-som é um procedimento aceitável por grande parte dos pacientes e que, com uso de norfloxacin 400 mg 2 vezes ao dia por 7 dias, previne a infecção.

Publicações referentes a estudos comparativos entre *core* biópsia transretal guiada por ultra-som e biópsia aspirativa com agulha fina iniciaram em 1991 por WAISMAN et al., visto que, até esta data, não se encontraram estudos iguais a este. Todos os pacientes foram encaminhados ao serviço do Hospital Karolinska,

na Suécia, com nódulos suspeitos ao toque retal ou já com o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, para acompanhamento. Todas as biópsias aspirativas foram realizadas por 2 citologistas e 1 a 4 aspirações eram realizadas com o instrumento de Franzén. Todas as lâminas eram coradas pelo método de May-Grünwald-Giesma e, em alguns casos, pelo método de Papanicolaou. Todas as lâminas foram analisadas inicialmente pelo citologista que realizou a biópsia aspirativa. Os pacientes foram imediatamente para a biópsia guiada por ultra-som com agulha 18 gauge, realizada por um urologista, e de 2 a 3 amostras eram retiradas da área suspeita. Cada paciente recebia uma única dose de norfloxacin como profilaxia. Todas as lâminas foram analisadas por 3 médicos e um diagnóstico de consenso foi dado para cada amostra. Foram atribuídas a cada amostra 4 categorias de diagnóstico: amostra insatisfatória, amostra normal ou hiperplasia com ou sem sinais de inflamação, próstata com células atípicas ou suspeita de adenocarcinoma de próstata, e positivo para adenocarcinoma de próstata. Todos os dados clínicos foram coletados por um dos médicos e um estadiamento clínico foi dado no final de cada caso, de acordo com as informações coletadas. Para diagnóstico definitivo, só emitido após consenso, todas as amostras foram revisadas em várias sessões clínicas. Os diagnósticos de atipia ou suspeita de adenocarcinoma de próstata foram considerados como

positivo para adenocarcinoma de próstata e os diagnósticos de hiperplasia ou processo inflamatório foram considerados como negativos para adenocarcinoma de próstata. Como resultado, acharam uma sensibilidade de 94% para a biópsia aspirativa e de 90% para *core* biópsia guiada por ultra-som. A aspiração confirmou 87% dos 38 adenocarcinomas de próstata já conhecidos e 81% dos cânceres globais, comparado com 82% e 90% com a *core* biópsia guiada por ultra-som.

Em 1991, esse mesmo estudo foi publicado por ADOLFSSON et al., concluindo que ambas as técnicas foram efetivas na detecção do adenocarcinoma de próstata.

AL-ABADI (1997) também comparou a biópsia aspirativa com agulha fina com a *core* biópsia guiada por ultra-som em 246 pacientes, num período de 9 anos, com alteração no toque retal ou aumento do nível de antígeno prostático específico acima de 5 ng/ml pelo menos 2 vezes num período de 6 semanas. Em todos os pacientes foi administrado antibiótico profilático e sedação. Relata o autor que sua taxa de complicação com a biópsia aspirativa com agulha fina foi de 0,4% apresentando o paciente hematúria leve, hemospermia e por temperatura. Quanto à *core* biópsia guiada por ultra-som, a taxa de complicação foi de 13% com sangramento uretral, sangramento retal, hemospermia, prostatite e

epididimite. Como resultado, encontrou o autor uma sensibilidade de 98% para a biópsia aspirativa com agulha fina e de 91% para *core* biópsia guiada por ultrassom. Conclui o autor que a biópsia aspirativa e a *core* biópsia guiada por ultrassom, se realizadas por um médico treinado, são apropriadas para o diagnóstico de câncer de próstata, entretanto a biópsia aspirativa é de menor custo, baixa taxa de complicação e que, em mãos de um experiente patologista, pode ser de grande ajuda.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado no período de junho de 1996 a agosto de 1997 em pacientes que procuraram espontaneamente a Uroclínica e ambulatório de urologia do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt de Joinville.

A biópsia aspirativa com agulha fina foi realizada na própria Uroclínica e a *core* biópsia guiada por ultra-som no serviço de imagem Ecocentro de Joinville, sempre pelo mesmo urologista e mesmo ecografista. Os materiais, citológico e histológico, foram encaminhados ao laboratório de anatomia patológica, Centro de Diagnósticos Anátomo-Patológico de Joinville e analisados todos pelo mesmo patologista.

A todos os pacientes foi explicado como eram realizados os procedimentos e suas possíveis complicações, tendo sido obtido de todos um consentimento conforme norma da Declaração de Helsinki (Anexo 1).

4.1 CASUÍSTICA

A casuística foi constituída de 60 pacientes de raça branca, que foram submetidos num primeiro momento a biópsia aspirativa com agulha fina e, noutro,

a *core* biópsia guiada por ultra-som. Em todos os pacientes levados a ambos os tipos de biópsia havia suspeita de adenocarcinoma de próstata ou por achado ultra-sonográfico e/ou alteração do antígeno prostático específico e/ou toque retal alterado (Anexo 2).

A idade média foi de 67,17 anos , com variação entre 54 e 87 anos.

Foi elaborada uma ficha protocolo onde cada paciente foi identificado e avaliado conforme os itens do Anexo 3.

4.1.1 ACHADOS DE ULTRA-SOM

Neste estudo, os achados ultra-sonográficos foram considerados como suspeitos ou não suspeitos para adenocarcinoma de próstata. Foram considerados como suspeitos para adenocarcinoma de próstata áreas hipoecóicas, distorção da cápsula prostática, perda da diferenciação entre zona central e a zona periférica, assimetria entre o tamanho e a forma da próstata.

4.1.2 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

Antes do procedimento, todos os pacientes foram submetidos a coleta de sangue para análise do antígeno prostático específico. A punção foi realizada sem horário determinado e sem levar em consideração o jejum para análise das

amostras. Foram levados a ambos os tipos de biópsia pacientes com valores do antígeno prostático específico igual ou maior que 10 ng/ml.

4.1.3 TOQUE RETAL

A análise das características prostáticas pelo toque retal foram realizadas após a coleta do antígeno prostático específico. Para análise deste estudo todos foram considerados como suspeitos ou não suspeitos para adenocarcinoma de próstata. Os suspeitos foram levados a ambos os tipos de biópsia, considerando como alterações prostáticas o aumento da consistência prostática, superfície nodular, diminuição da mobilidade ou nódulo único endurecido.

4.1.4 COMPLICAÇÕES PÓS-BIÓPSIAS

Todos os pacientes foram esclarecidos quanto às possíveis complicações e orientados quanto ao surgimento de hematúria, ardência miccional, febre, hemospermia, sangramento anal e, uma semana após cada procedimento, era respondido um questionário sobre o aparecimento de complicações.

4.2 PREPARO DO PACIENTE

Na biópsia digital com agulha fina, não foi usado antibiótico prévio à punção, sem jejum ou lavagem intestinal antes do procedimento e o mesmo foi realizado sem sedação. A *core* biópsia também foi realizada sem sedação ou lavagem intestinal prévia; porém a profilaxia se iniciava 24 horas antes do exame, permanecendo por 6 dias após a biópsia com norfloxacin na dosagem de 400 mg de 12 em 12 horas.

4.3 TÉCNICA DAS BIÓPSIAS

4.3.1 TÉCNICA DA BIÓPSIA DIGITAL COM AGULHA FINA

O instrumento utilizado para biópsia aspirativa foi o de Franzén, constituído por uma seringa para aspiração, um guia para agulha com apoio palmar^{*} e um anel para ponta do indicador para orientação da punção e uma agulha 22 gauge (0,7mm) de 20 cm de comprimento^{**} (fig. 1).

^{*} Prostatic Aspiration Needle Guide®, Cook Urological

^{**} Prostatic Aspiration Needle®, Cook Urological

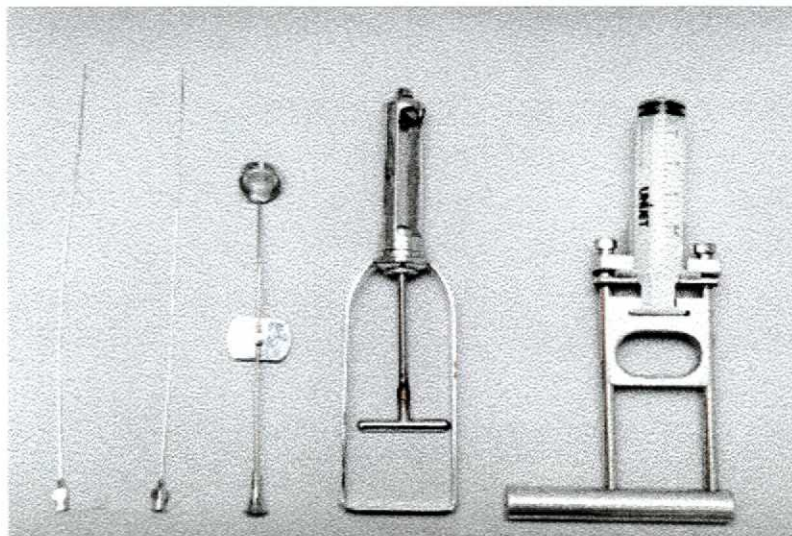


FIGURA 1 - Instrumento idealizado por Franzén, constituído de agulha 22 gauge, guia para agulha com apoio palmar e seringa para aspiração. À direita, instrumento para aspiração citológica da Cook com seringa descartável de 20cc.

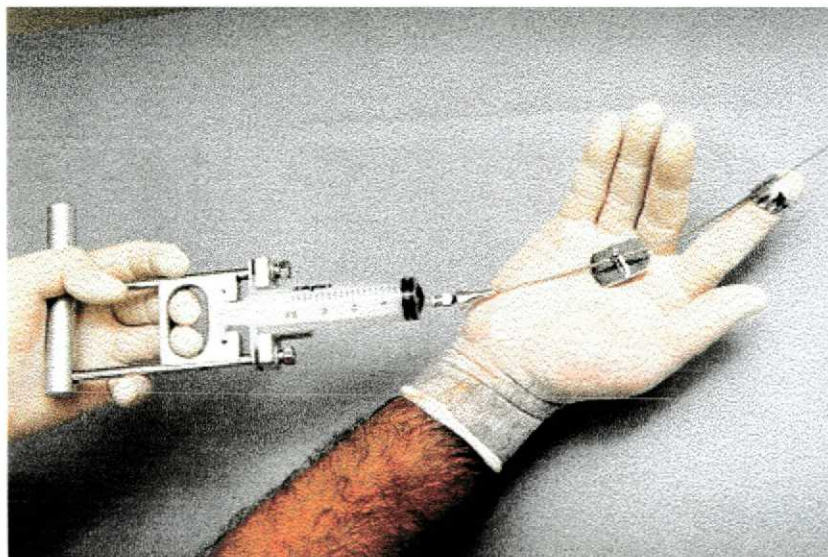


FIGURA 2 - Instrumento para biópsia aspirativa com agulha fina em posição de uso. Nota-se a extremidade da agulha saindo no anel na polpa do dedo indicador.

Com o paciente em posição de litotomia, realizou-se o toque retal para análise das características da próstata. Com o aparelho montado (fig. 2), foram realizadas 2 a 3 punções em cada lobo prostático e, quando se encontrava área suspeita, foram realizadas 2 a 3 punções nesta área, e 2 a 3 punções nas áreas adjacentes ao local suspeito. Cada punção foi realizada executando-se vários movimentos de vai-e-vem com tração do embolo da seringa concomitante com movimento da agulha quando penetrava no tecido prostático. Evitou-se a retirada da agulha do tecido prostático com o embolo tracionado para evitar que a pressão negativa no interior da seringa contaminasse com células do cólon e material intestinal (fig. 3).

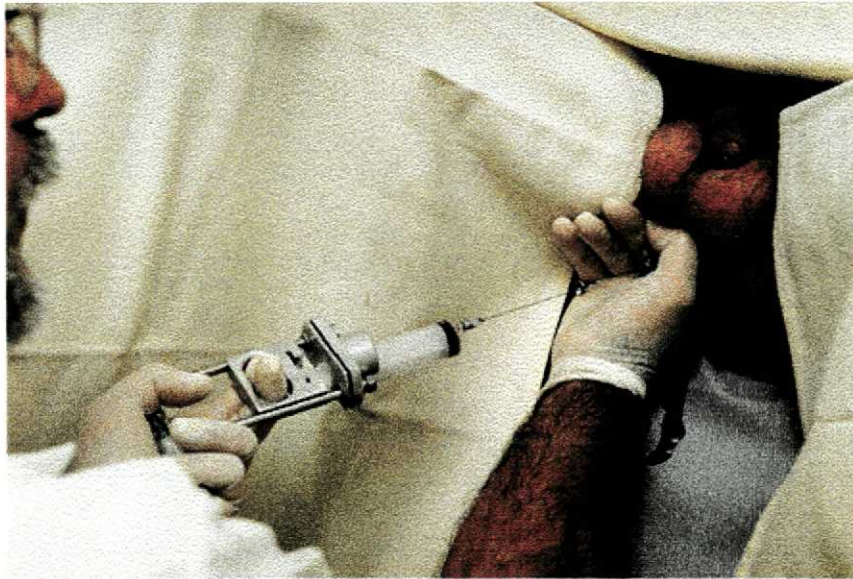


FIGURA 3 - Técnica de punção aspirativa de próstata com paciente em posição de litotomia, guia em mão direita orientando a punção e aspiração realizada com mão esquerda.

Após cada punção, com o material coletado foram confeccionados os esfregaços em lâminas. O material foi colocado no terço inicial da lâmina e realizado o esfregaço suavemente com outra lâmina para tentar deixar o material distribuído o mais uniforme possível. A metade dos esfregaços confeccionados foram fixados a seco e a outra metade em fixador citológico, ou seja álcool 95 graus GL*, e acondicionadas em frascos para transporte ao laboratório. Após todas as punções, foi realizado um lavado da seringa e agulha com no máximo 2

* Gay Lussac

ml de fixador citológico que seria centrifugado posteriormente no laboratório (fig. 4,5).



FIGURA 4 - Realização do esfregaço com a utilização de uma segunda lâmina.

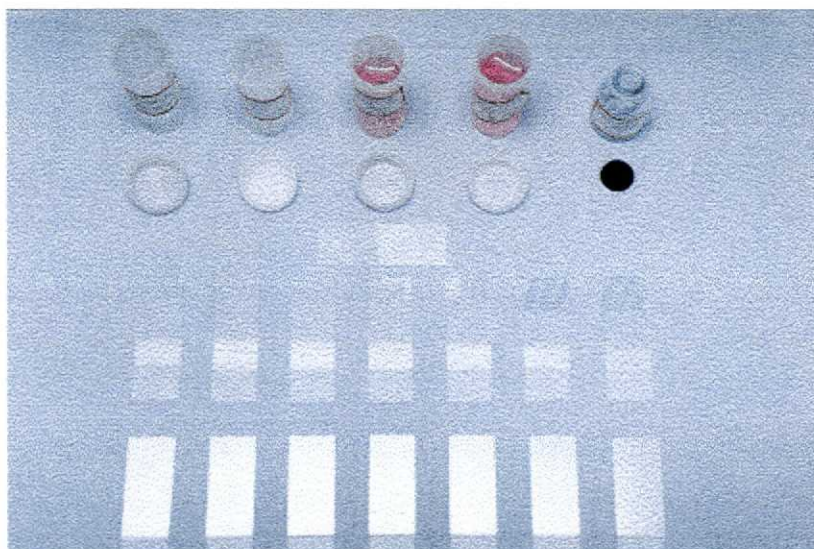


FIGURA 5 - Frascos para transporte das lâminas a seco e com fixador citológico de coloração rosa-clara. Frasco para lavagem da agulha e lâminas para o esfregaço do aspirado.

4.3.2 CORE BIÓPSIA

O exame ultra-sonográfico foi realizado com aparelho Dasonics®, com transdutor endocavitário linear com frequência variável de 5 a 10 MHz (fig. 6).



FIGURA 6 - Aparelho ultra-sonográfico Dasonics modelo VST MASTER SERIES.

A biópsia foi realizada através de um guia que é acoplado ao transdutor para passagem de uma agulha tru-cut 18 gauge (1,2mm) com disparo automático* (fig. 7,8).

* Modelo VST Masters Series, Milpitas, Califórnia, EUA.

* Tru-cut Biopsy Needle®, Baxter.

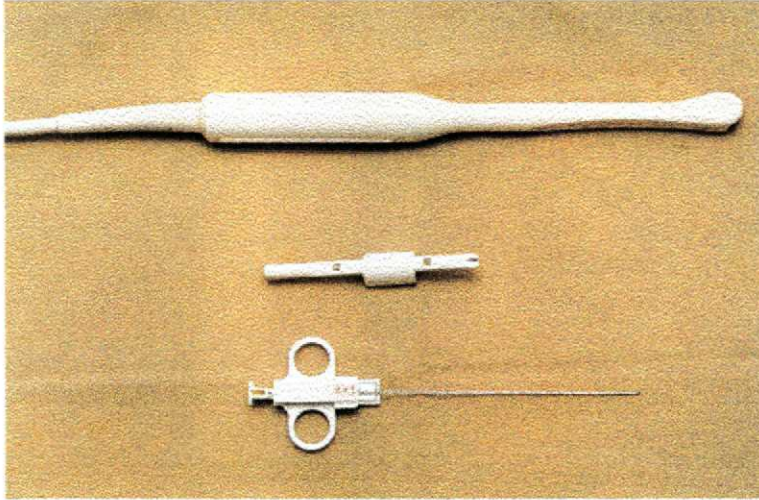


FIGURA 7 - Transdutor endocavitário, guia para agulha e agulha tru-cut de disparo automático 18 gauge.

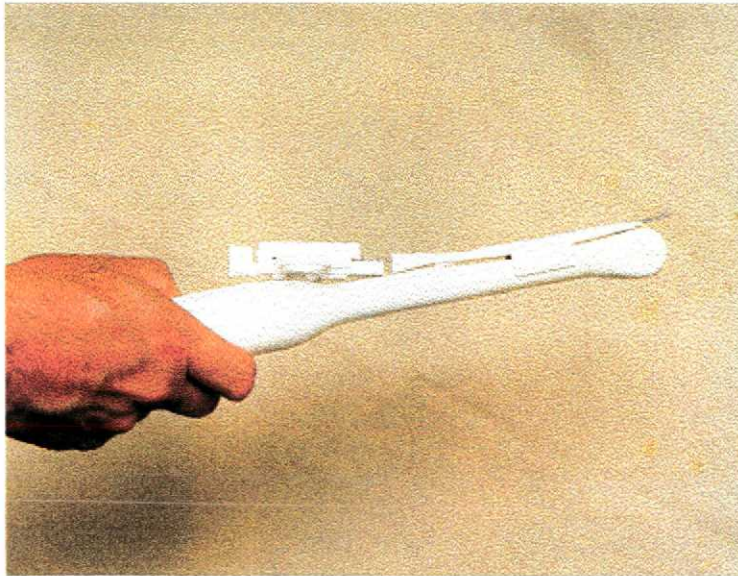


FIGURA 8 - Vista lateral do transdutor com guia acoplado e agulha em posição de uso, notando-se a ponta da agulha na extremidade do guia.

O paciente permaneceu posicionado em decúbito lateral esquerdo com pernas fletidas sob o abdome com introdução do transdutor lubrificado com vaselina líquida. Foram analisadas as características prostáticas e, quando se encontrava uma área suspeita, 1 a 2 amostras desta área eram retiradas e 1 fragmento das regiões apicais, medianas e basais da zona periférica da próstata. Quando não se encontrava região suspeita, foi realizada biópsia sistemática da próstata.

4.4 ANATOMIA PATOLÓGICA

4.4.1 CITOLOGIA

As lâminas foram coradas após fixação pelos métodos: Panótico Rápido LB[®] quando fixados a seco, e Papanicolau, quando fixadas com álcool 95 graus GL (fig. 9).

Como parâmetros básicos para diagnóstico citológico de adenocarcinoma de próstata e doenças prostáticas benignas foram utilizados os critérios de ESPOSTI (1971) e LINSK e FRANZEN (1989) que definem as características celulares.

[®] LB Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda.

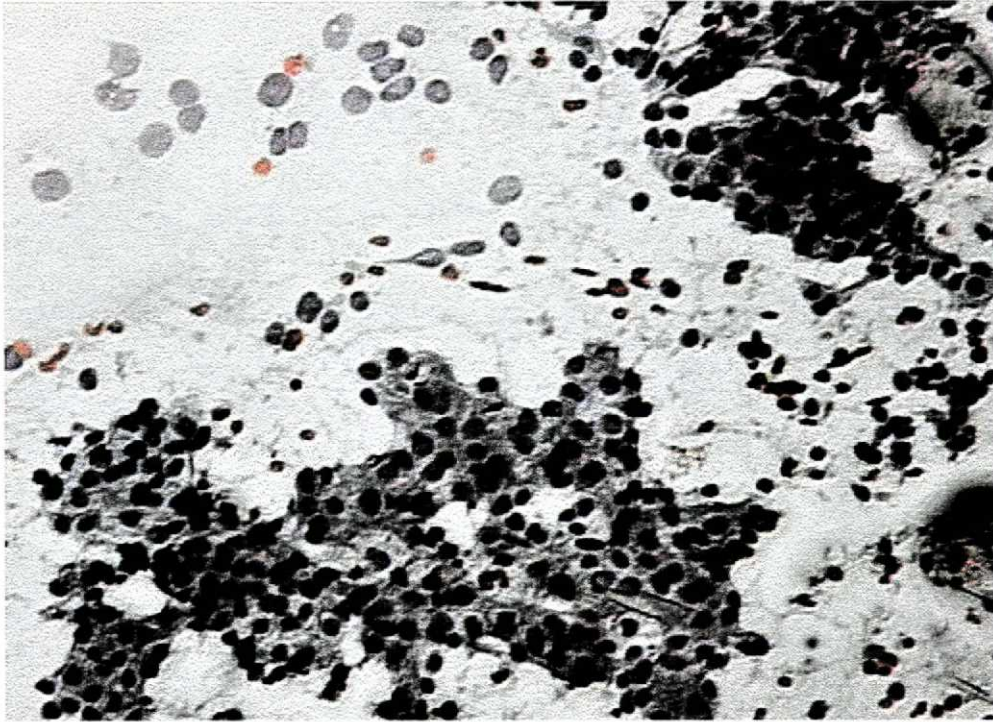


FIGURA 9 - Aglomerado tridimensional de células neoplásicas com sobreposição nuclear, discreto polimorfismo celular, hiper cromasia nuclear, tendência ao desgarramento celular (400 X).

Características celulares benignas:

1. Padrão de células dispostas em camada única,
2. Citoplasma com coesão celular preservada e borda celular bem definida,
3. Núcleo preservado, redondo ou oval e normocromático, e
4. Nucléolos raros.

Características celulares malignas:

1. Padrão celular em camadas múltiplas,

2. Células dispersas de bordo mal definido e citoplasma escasso,
3. Núcleo aumentado, polimorfismo e hipercromático, e
4. Nucléolos proeminentes.

O diagnóstico citológico foi separado em seis categorias:

- 1ª Hiperplasia benigna ou negativa para malignidade,
- 2ª Acelular,
- 3ª Material insatisfatório,
- 4ª Processo inflamatório ou prostatite,
- 5ª Citologia suspeita para adenocarcinoma de próstata, e
- 6ª Citologia positiva para adenocarcinoma de próstata.

Foram considerados positivos para adenocarcinoma de próstata os resultados que apresentaram:

- 1ª Suspeita para adenocarcinoma de próstata, e
- 2ª Positiva para adenocarcinoma de próstata.

Foram considerados negativos para adenocarcinoma de próstata os resultados que apresentaram:

- 1ª Hiperplasia benigna, ou negativo para malignidade,
- 2ª Acelular,
- 3ª Material insatisfatório, e

4ª Processo inflamatório ou prostatite.

Foi elaborado um laudo para citologia padrão pelo serviço de anatomia patológica que avaliou a amostra (Anexo 4).

Neste trabalho, o patologista não sabia do resultado da core biópsia e não houve correlação com a histologia.

4.4.2 HISTOLOGIA

O material recebido para estudo histológico compunha-se de 6 fragmentos cilíndricos, identificados em 6 frascos, de acordo com a região da próstata. O material foi fixado em solução de formalina (40%) em água tamponada a 10% e submetida à microtomia, obtendo-se de cada amostra 6 cortes homogêneos de 3 micrômetros que foram corados pelo método de hematoxilina e eosina (fig. 10).

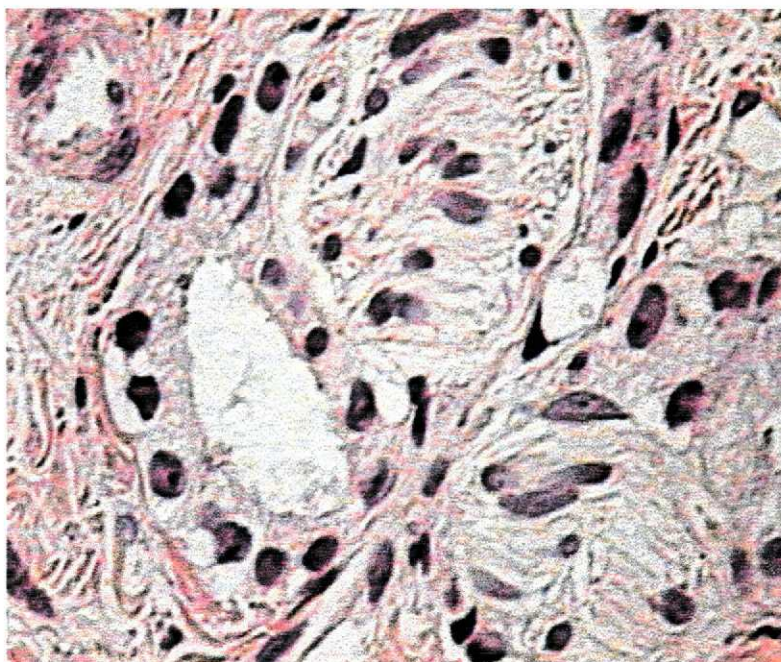


FIGURA 10 - Invasão neural por uma glândula neoplásica bem diferenciada (400 X).

A neoplasia intra-epitelial foi considerada, para fins deste trabalho, como positivo para adenocarcinoma de próstata e as alterações encontradas classificadas como de alto e baixo grau. Nestes diagnósticos, o preparo de novos cortes e a recomendação de acompanhamento clínico com a eventualidade de nova biópsia foi a rotina.

O espectro de diferenciação para o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata foi expresso no sistema de gradação de Gleason (GLEASON e MELLINGER, 1974), que tem valor prognóstico e é baseado na diferenciação

histológica do crescimento glandular neoplásico onde para cada região da próstata é designado um escore primário (maior área de adenocarcinoma) de 1 a 5 e um escore secundário (segundo local mais evidente de adenocarcinoma de próstata) também de 1 a 5, de modo que haverá um escore final entre 2 e 10 (fig. 11).

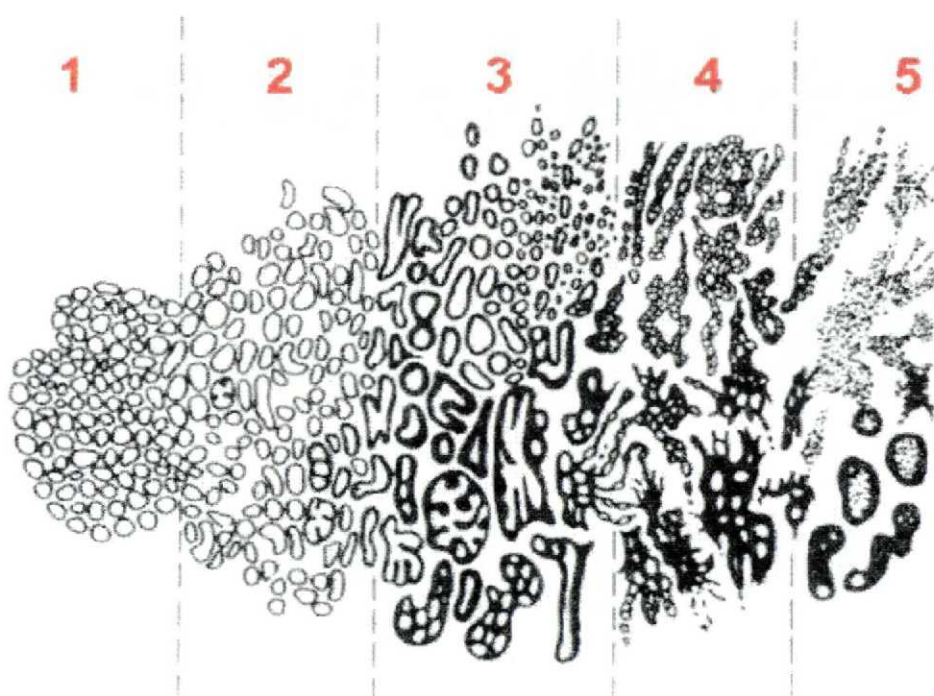


FIGURA 11 - Gradação histológica segundo Gleason.

4.5 MÉTODO ESTATÍSTICO

Neste trabalho apresenta-se um estudo comparando dois métodos que testam se um paciente com suspeita de adenocarcinoma de próstata é realmente portador da doença. Assim o propósito é verificar se há equivalência entre a sensibilidade dos métodos de biópsia. Por definição, a especificidade e valor predectivo positivo dos testes foram de 100%, ou seja, toda vez que o resultado anátomo-patológico era positivo, o paciente foi encarado como portador de adenocarcinoma de próstata independente do método de biópsia. Quando o resultado anátomo-patológico era negativo para adenocarcinoma de próstata por ambos os métodos de biópsia, o paciente foi considerado não portador de adenocarcinoma de próstata.

O teste estatístico usado para verificar se há diferença significativa entre a sensibilidade dos métodos foi o “t” de Student, pois a distribuição das proporções é normal.

As hipóteses do teste são:

H0: Os métodos são equivalentes quanto à proporção de sensibilidade positiva; e

H1: Há diferença significativa quanto à proporção de sensibilidade positiva.

Serão definidos os termos utilizados na análise estatística como:

- Sensibilidade: probabilidade do teste ser positivo quando o paciente é realmente portador da doença.
- Especificidade: probabilidade do teste ser negativo e o paciente realmente não é portador da doença.
- Valor predectivo positivo: probabilidade do indivíduo realmente ter a doença, tendo o teste dado positivo.
- Valor predectivo negativo: probabilidade do indivíduo não ser portador da doença, tendo o teste dado negativo.

4.6 CUSTOS

A estimativa realizada para análise dos custos foi baseada na Lista de Procedimento Médico da Associação Médica Brasileira e valores de procedimentos particulares do local onde foram realizados os procedimentos no ano de 1997. Na avaliação de custos, foram considerados os valores para o diagnóstico por imagem, o processamento do material das biópsias, a interpretação das lâminas pelo patologista e o custo do procedimento da biópsia aspirativa.

5 RESULTADOS

5.1 BIÓPSIAS POSITIVAS

Trinta e quatro pacientes tiveram o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata independente do método de biópsia utilizado (Gráfico 1).

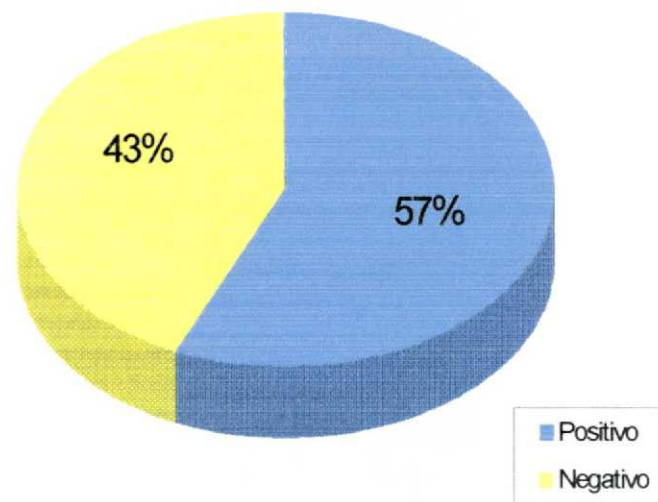


Gráfico 1 - Biópsia de próstata segundo a presença de Adenocarcinoma.

Dezessete pacientes apresentaram concordância de resultados anátomo-patológicos positivos para adenocarcinoma de próstata por ambos os métodos de biópsia (Gráfico 2).

Um total de 22 pacientes apresentaram resultado anátomo-patológico positivo para adenocarcinoma de próstata pelo método de biópsia aspirativa com agulha fina e destes, 5 apresentaram resultado positivo somente pela biópsia aspirativa com agulha fina (Gráfico 2).

Um total de 29 pacientes apresentaram resultado anátomo-patológico positivo para adenocarcinoma de próstata pelo método de agulha guiada por ultrassom e destes, 12 apresentaram resultado positivo somente pela *core* biópsia (Gráfico 2).

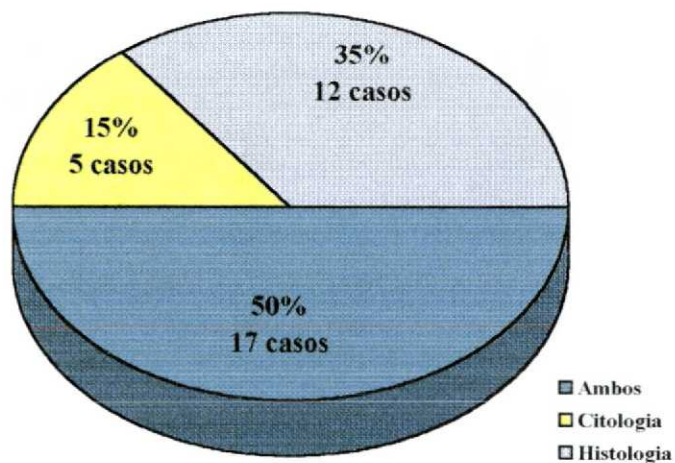


Gráfico 2 - Diagnóstico da neoplasia segundo o método utilizado

5.2 COMPLICAÇÕES

Não houve complicações da biópsia aspirativa com agulha fina. Vinte e dois pacientes apresentaram complicações com a *core* biópsia, sendo que 13 apresentaram hematúria, 5 uretrorragia, 3 hemospermia e 1 paciente sinais de infecção com febre, ardência miccional e queda do estado geral (Gráfico 3).

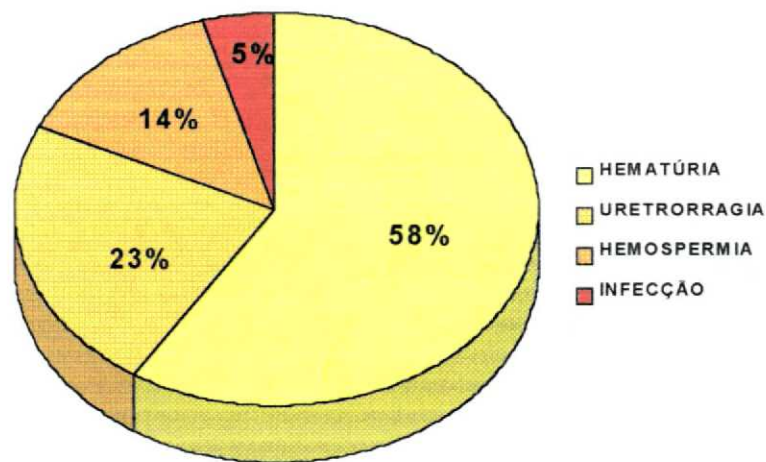


Gráfico 3 – Complicações da *core* biópsia.

5.3 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

Os resultados foram distribuídos em 5 faixas (TABELA 1).

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DO PSA POR NÚMERO DE PACIENTES

PSA ng/ml	Nº Pacientes
0 a 4	10
4,1 a 10	13
10,1 a 20	16
20,1 a 30	6
maior de 30	15
Total	60

Um total de 10 pacientes apresentaram Antígeno Prostático Específico (PSA) menor do que 4 ng/ml, dos quais 4 apresentaram diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, independente do método de biópsia utilizado.

Dos 4 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, 1 foi por ambos os métodos de biópsia, 2 somente pela *core* biópsia e 1 somente pela biópsia aspirativa com agulha fina (Gráfico 5).

Um total de 13 pacientes apresentaram P.S.A. entre 4,1 ng/ml e 10 ng/ml, dos quais 4 apresentaram diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, independente do método de biópsia utilizado. Dos 4 com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, 2 foram por ambos os métodos de biópsia e 2 somente pela *core* biópsia (Gráfico 4 e 5).

Em 16 pacientes ocorreu PSA entre 10,1 ng/ml e 20 ng/ml, dos quais 9 apresentaram diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, independente do método utilizado. Dos 9 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, 3 foram por ambos os métodos de biópsia, 4 somente pela *core* biópsia e 2 somente pela biópsia aspirativa com agulha fina (Gráfico 4 e 5).

Em 6 pacientes verificou-se PSA entre 20,1 ng/ml e 30 ng/ml, dos quais 3 pacientes apresentaram diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, independente do método de biópsia utilizado. Dos 3 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, 1 foi por ambos os métodos de biópsia e 2 somente pela *core* biópsia (Gráfico 4 e 5).

Ainda 15 pacientes apresentaram PSA maior do que 30 ng/ml, dos quais 14 com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, independente do método de biópsia utilizado. Dos 14 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, 10 foram por ambos os métodos de biópsia, 2 somente pela *core* biópsia e 2 somente pela biópsia aspirativa com agulha fina (Gráfico 4 e 5).

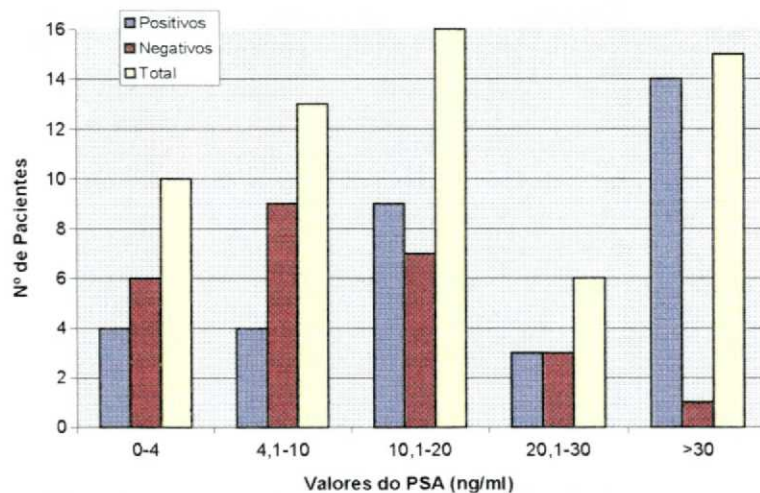


Gráfico 4 – Distribuição dos valores do PSA quanto à positividade e negatividade para adenocarcinoma de próstata

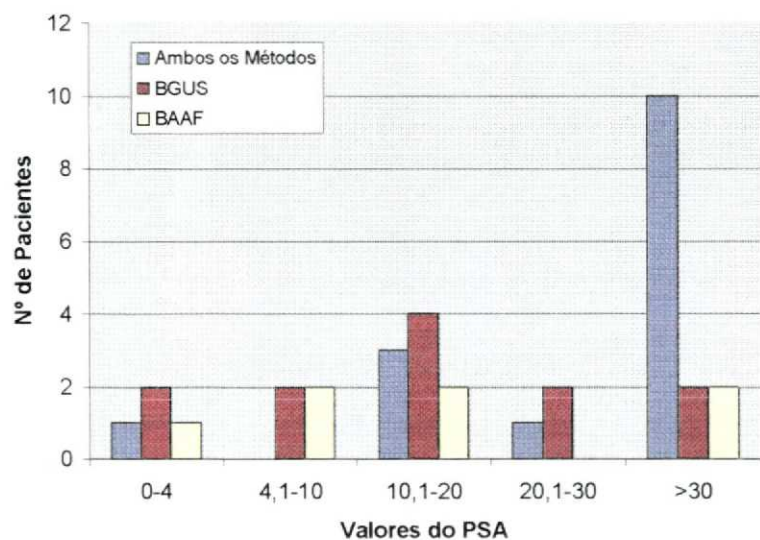


Gráfico 5- Distribuição do PSA em pacientes com adenocarcinoma de próstata, quanto ao método de biópsia.

BGUS – Biópsia Guiada por Ultra-som

BAAF – Biópsia Aspirativa com Agulha Fina

5.4 TOQUE RETAL

Trinta e sete pacientes tiveram toque retal suspeito para adenocarcinoma de próstata e 23 tiveram toque retal considerados não suspeitos para adenocarcinoma de próstata.

Dos 37 pacientes com toque retal suspeito, 23 apresentaram diagnóstico anátomo-patológico positivo para adenocarcinoma de próstata. Dos 23 com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, 14 foram por ambos os métodos de biópsia, 7 somente pela *core* biópsia e 2 somente pela biópsia aspirativa com agulha fina.

Dos 23 pacientes com toque retal não suspeito para adenocarcinoma de próstata, 11 pacientes apresentaram diagnóstico anátomo-patológico positivo para adenocarcinoma de próstata. Dos 11 com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, 3 foram por ambos os métodos de biópsia, 5 somente pela *core* biópsia e 3 somente pela biópsia aspirativa com agulha fina (Diagrama 1).

BAAF – Biópsia Aspirativa com Agulha Fina
BGUS – Biópsia Guiada por Ultra-som
TRNS – Toque Retal Não Suspeito
TRS – Toque Retal Suspeito
Adenoca – Adenocarcinoma de Próstata

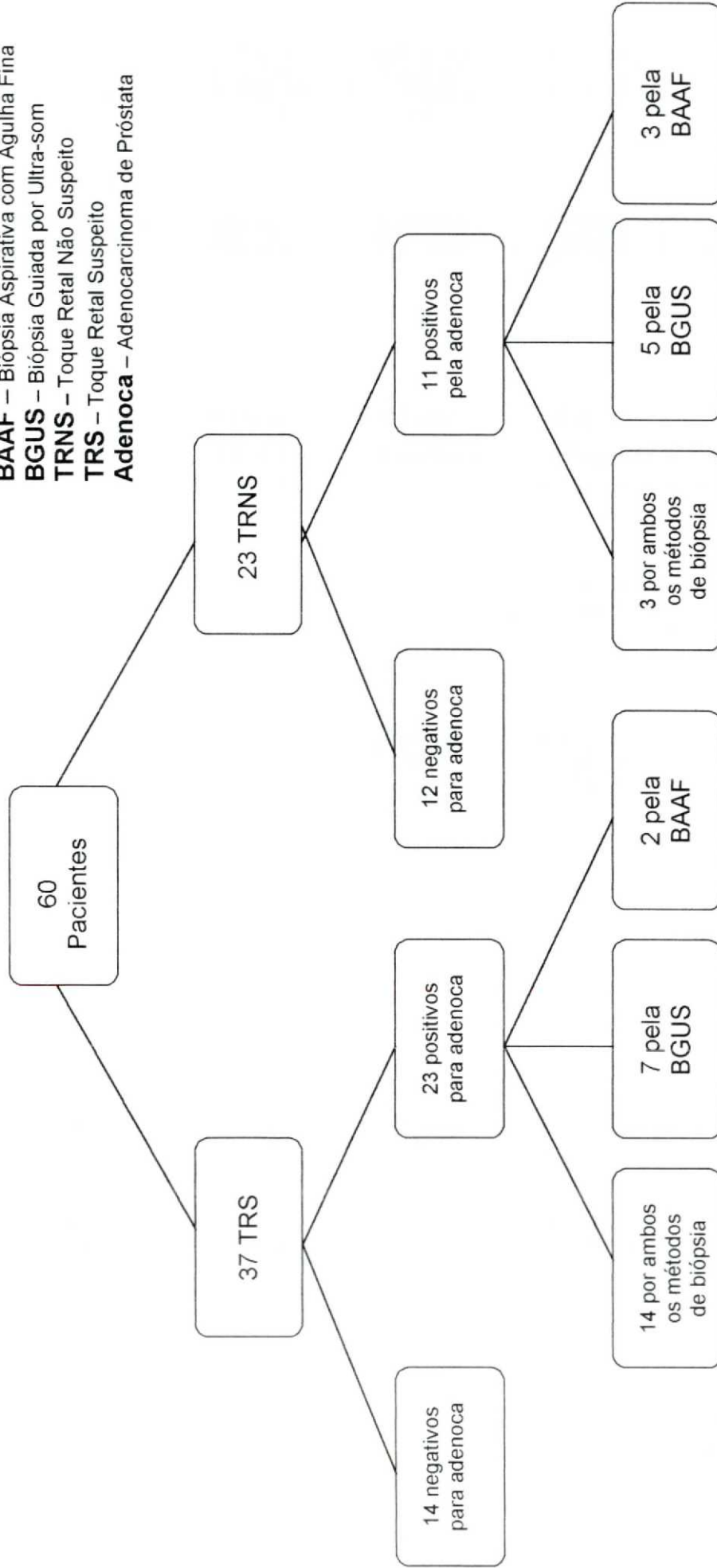


Diagrama 1 - Achados por Toque Retal.

5.5 ULTRA-SOM

Dos 60 casos, através de ultra-som transretal, 40 pacientes foram considerados suspeitos para adenocarcinoma de próstata e 20 considerados não suspeitos para adenocarcinoma de próstata.

Dos 40 pacientes considerados suspeitos para adenocarcinoma de próstata pelo ultra-som, 25 apresentaram resultado de adenocarcinoma de próstata, independente do método utilizado.

Dos 25 com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, 16 foram por ambos os métodos de biópsia, 7 somente pela *core* biópsia e 2 somente pela biópsia aspirativa com agulha fina.

Dos 20 pacientes com diagnóstico por ultra-som considerados não suspeitos para adenocarcinoma de próstata, 9 apresentaram diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. Destes 9, 1 foi por ambos os métodos de biópsia, 5 somente pela *core* biópsia e 3 somente pela biópsia aspirativa com agulha fina (Diagrama 2).

BAAF – Biópsia Aspirativa com Agulha Fina
BGUS – Biópsia Guiada por Ultra-som
US – Ultra-som
Adenoca – Adenocarcinoma de Próstata

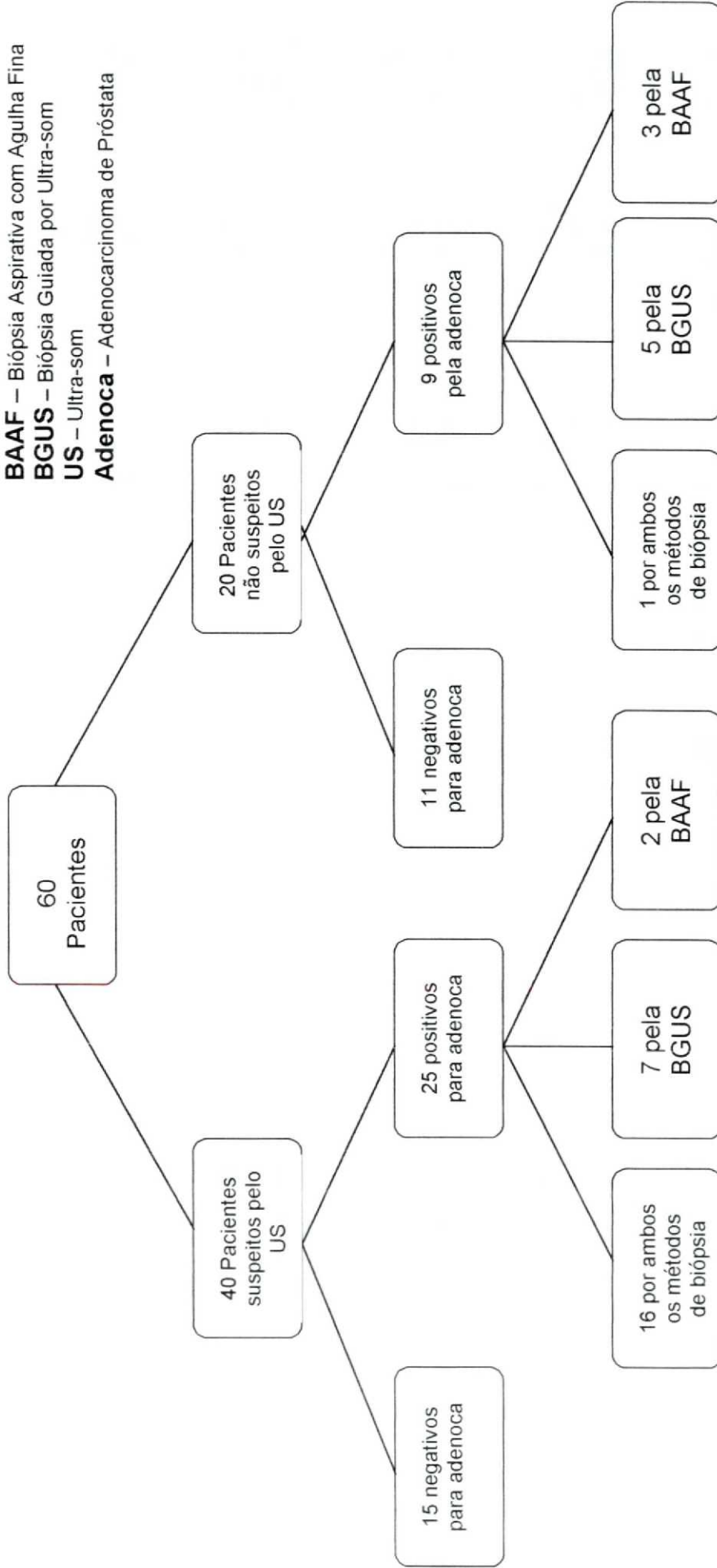


Diagrama 2 - Achados de Ultra-som.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A sensibilidade de biópsia aspirativa foi de 64,7% e o valor predectivo negativo foi de 68,4%, isto é, 64,7% de todos os portadores de câncer foram detectados por esse método e 31,6% dos casos dados como negativos foram falso-negativos.

A sensibilidade da *core* biópsia foi de 85,2% e o valor predectivo negativo foi de 83,8%, isto é, 85,2% dos portadores de câncer de próstata foram detectados por esse método, e 16,1% dos casos dados como negativos foram falso-negativos.

Os métodos apresentaram diferença significativa quanto à sensibilidade a nível de significância $\alpha=0,05$. A probabilidade de que H_0 seja rejeitada sendo verdadeira é $p=0,0288$. Portanto, admitimos que há diferença significativa entre a sensibilidade dos dois métodos para $p<0,05$.

5.7 ANÁLISE DOS CUSTOS

O custo da biópsia aspirativa com agulha fina foi 5 vezes mais barato que a da *core* biópsia, considerando-se os valores de outubro de 1997, expressos em real (Quadro 1).

QUADRO 1- COMPARAÇÃO DOS CUSTOS DAS BIÓPSIAS

TIPO DE BIÓPSIA	TABELA DA AMB	PARTICULAR
AGULHA FINA	126,00	180,00
<i>CORE</i> BIÓPSIA	450,00	780,00

6 DISCUSSÃO

6.1 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

O antígeno prostático específico, presente no epitélio prostático, tem sido usado como marcador para câncer de próstata há muitos anos não somente como ferramenta para o auxílio diagnóstico do adenocarcinoma de próstata, mas também para monitorizar pacientes durante o tratamento.

Segundo SROUGI (1996a), a interpretação prática do antígeno prostático específico no diagnóstico do adenocarcinoma de próstata mostra que níveis de PSA maiores do que 10ng/ml raramente ocorrem em hiperplasia benigna de próstata, devendo estes pacientes serem considerados como suspeitos de adenocarcinoma de próstata e levados a outros métodos diagnósticos confirmatórios.

Estudos de CATALONA et al. (1991), CATALONA et al. (1994) e BRAWER (1994) demonstraram que as chances de se identificar uma neoplasia maligna local são de 22% a 30% quando a concentração de PSA se situa entre 4ng/ml e 10ng/ml e de 70% quando os níveis séricos são superiores a 10ng/ml. Cerca de 20% dos pacientes com câncer de próstata localizada apresentam PSA menor do que 4ng/ml.

Ainda segundo SROUGI (1996a), a fim de evitar biópsias desnecessárias, ou seja, resultados negativos, foram propostos métodos alternativos de interpretação do PSA, cujo valor prático não está totalmente estabelecido, em pacientes com PSA entre 4ng/ml e 10ng/ml, tais como densidade do antígeno prostático específico, velocidade do antígeno prostático específico, estratificação do antígeno prostático específico por idade e porcentagem das formas livres e conjugadas.

No presente estudo, o autor utilizou, como referência, valores do antígeno prostático específico total igual ou maior que 10ng/ml como um dos parâmetros para suspeita de adenocarcinoma de próstata para serem levados a ambos os métodos de biópsia, pois a literatura consultada demonstra a grande possibilidade de se encontrar adenocarcinoma de próstata com níveis acima deste valor. O autor não levou em consideração o toque retal prévio ou horário de coleta do material como fatores que pudessem alterar o valor do antígeno prostático específico.

Independente do método de biópsia utilizado, os resultados do antígeno prostático específico, encontrados pelo autor abaixo de 4ng/ml, foram positivos no exame anátomo-patológico em 4 pacientes, ou seja, 11,76% dos pacientes com antígeno prostático específico abaixo deste valor apresentaram resultado

positivo para adenocarcinoma de próstata, o que corresponde ao encontrado na literatura consultada que refere que 20% dos pacientes com P.S.A abaixo deste valor apresentam adenocarcinoma de próstata. Os resultados do antígeno prostático específico entre 4,1ng/ml e 10ng/ml foram encontrados com anátomo-patológico positivo para adenocarcinoma de próstata, também, em 4 pacientes, ou seja, 11,76%, estando abaixo dos 22 a 30% do referido na literatura consultada. Com valores de antígeno prostático específico acima de 10ng/ml, foi encontrado anátomo-patológico positivo para adenocarcinoma de próstata em 26 pacientes (76%), o que corresponde à literatura consultada. Convém salientar que neste estudo, em 15 pacientes com valores de antígeno prostático específico acima de 30ng/ml, somente 1 paciente não apresentou anátomo-patológico positivo para adenocarcinoma de próstata. Deve-se considerar que este paciente foi submetido a acompanhamento clínico e novas biópsias para posterior diagnóstico definitivo.

6.2 TOQUE RETAL

Vários autores têm relatado resultados de que, usando-se *screening* através do toque retal, pode-se melhorar a sobrevida de pacientes com câncer de próstata, como o de GIBERTSEN (1976) que relata exame através do toque retal

em 5856 homens assintomáticos, examinados anualmente durante um período de 5 anos, e detectou 75 câncer de próstata, sendo que 22 foram submetidos à prostatectomia radical, concluindo que o *screening* usando-se toque retal foi benigno.

Também JENSON, SHAHON e WANGENSTEEN (1974) em um programa de *screening* envolvendo 4367 pacientes por 10 anos, concluíram que o toque retal anual foi benéfico em homens assintomáticos, pois a taxa de sobrevida foi melhorada quando o câncer foi diagnosticado nos anos subseqüentes comparado com os anos iniciais do *screening*.

GUINAM et al. e VIHKO et al., citados por SROUGI (1996b), demonstraram que o toque retal é a forma mais acurada para se identificar adenocarcinoma de próstata, sendo sua sensibilidade de 67% a 69% (chance de ser positivo em caso de doença) e sua especificidade de 89% a 97% (chance de encontrar câncer quando o exame é positivo). Nestes estudos, o toque retal foi comparado com 9 outros parâmetros, demonstrando que o toque retal foi o método mais preciso no diagnóstico precoce do adenocarcinoma de próstata. Embora estes e outros estudos demonstrem que o *screening* com toque retal pode ser benéfico no diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, outros sugerem que o *screening* com toque retal pode ser limitado. A limitação do toque retal foi

demonstrada por vários estudos comparando *screening* por toque retal e ultra-som transretal como o de LEE et al. (1988) que mostrou que, embora a sensibilidade e especificidade dos 2 métodos sejam similares, a taxa de detecção usando ultra-sonografia foi 2 vezes superior a do toque retal (2,6% versus 1,3%). Similar achado foi demonstrado por COONER, EGGERS e LIECHTENSTEIN (1987) numa taxa de 13,6% para ultra-som versus 7,6% para o toque retal.

Ainda segundo SROUGI (1996b), alguns problemas no toque retal podem influir na suspeita do diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, como a habilidade do examinador e lesões que podem produzir áreas endurecidas em sua superfície como nódulos de hiperplasia, cálculos prostáticos, fibrose pós-operatória, prostatite crônica ou infarto local.

Embora haja controvérsia quanto à eficácia do uso do toque retal como *screening* para diagnóstico precoce de adenocarcinoma de próstata, é de consenso que, ainda, é um método simples e importante quando associado a outros meios de diagnóstico laboratoriais e clínicos. O autor usou este método controverso e subjetivo de exame clínico, mas usado na prática diária, como um dos parâmetros para se levar a ambos os tipos de biópsias. Ao toque retal, os pacientes foram considerados como suspeitos ou não suspeitos de adenocarcinoma de próstata.

6.3 CORE BIÓPSIA

Sendo a via transretal a mais popularizada para exame ecográfico e biópsia prostática guiada por ultra-som, neste estudo utilizou-se em todos os pacientes com suspeita de adenocarcinoma de próstata.

SCARDINO et al. (1989) descrevem que as alterações ultra-sonográficas por via transretal, suspeitas a adenocarcinoma de próstata, aparecem sob a forma de áreas hipoecóicas, áreas com aumento da vascularização no Doppler colorido, distorção da cápsula prostática, perda da diferenciação entre a zona central e zona periférica, assimetria do tamanho e forma da próstata, achados estes que foram considerados como áreas suspeitas para direcionamento da biópsia, embora neste estudo não tenha sido correlacionado o resultado anátomo-patológico com as características das lesões ecográficas encontradas.

KIRBY, CHRISTMAS e BRAWER (1996) salientam que maior a parte dos cânceres aparecem como áreas hipoecóicas(68%), porém podendo também aparecer como áreas isoecóicas(31%) e, algumas vezes, como áreas hiperecóicas (1%).

RIFKIN (1988) refere que a especificidade das áreas hipoecóicas é de 20 a 25% para adenocarcinoma de próstata, sendo as demais relacionadas com processo de fibrose e/ou inflamatório da próstata.

WATERHOUSE e RESNICK (1989) referem que as principais indicações da biópsia transretal guiada por ultra-som são: alteração no PSA, toque retal suspeito com endurecimento, assimetria ou nódulos e alterações ultrasonográficas suspeitas. O autor optou, dentre as várias formas dos métodos de biópsia guiada por ultra-som, pela biópsia sistemática, visto que nem todas as indicações de biópsias eram feitas por achados ecográficos suspeitos. A *core* biópsia transretal dirigida por ultra-som tem sido referida em várias publicações, como as de RESNICK (1988), TORP-PEDERSEN et al. (1989), WEAVER, NOBLE e WEIGEL (1991), ADOLFSSON et al. (1991), TORP-PEDERSEN (1991), VAN EVERY e ROONEY (1993), considerando-a de grande importância para o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, porém divergindo quanto à sua viabilidade e importância no *screening* do câncer de próstata e se é o melhor método para se conseguir material para análise anátomo-patológica quando comparado a outros métodos de biópsia. O autor encontrou uma sensibilidade de 85,29% e valor predectivo negativo de 83,29%, dados que demonstram a validade do método para diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. Importante é salientar que, neste trabalho, não houve revisão das lâminas pelo patologista, comparação com os achados citológicos e nem

correlação com a suspeita clínica de adenocarcinoma de próstata do paciente, o que poderia modificar estes resultados.

6.4 BIÓPSIA TRANSRETAL COM AGULHA FINA PELO INSTRUMENTO DE FRANZÉN

O autor utilizou a técnica e o instrumento idealizado por FRANZÉN(1960) com agulha 22 gauge. Na descrição inicial, o esfregaço da lâmina era seco ao ar e corado pelo método May-Grunewald-Giesma. No presente trabalho, as lâminas, quando fixadas a seco, foram coradas pelo método Panótico rápido e pelo método de Papanicolaou quando fixadas no álcool 95 graus GL. Embora muito popularizado nos países nórdicos, principalmente na Suécia, é pouco difundido e aceito como método confiável de diagnóstico de adenocarcinoma por patologistas e urologistas nos E.U.A, parte da Europa e principalmente no Brasil. Poucas publicações sobre biópsia aspirativa com agulha fina, como as de AJZEN (1990), FONSECA JUNIOR et al. (1990), SAKAI et al. (1993) e ALFER JUNIOR (1994), são encontradas no Brasil, o que demonstra a pouca experiência de grande parte dos urologistas e patologistas pelo método e citologia prostática. A nível internacional, vários relatos têm sido publicados como os de BRENNER et al.(1990), NIEJADLIK, DWYER e

ROUSSEAU (1990), VOISIN et al. (1990), CULLMANN (1991), WAISMAN et al. (1991), TORP-PEDERSEN (1991), BITTINGER et al. (1994), ENGELSTEIN et al. (1994), DELIVELIOTIS et al. (1995), PALMER et al. (1995) e ITO et al. (1995), mostrando uma sensibilidade de 87%, 100%, 87%, 83,7%, 94%, 63%, 87%, 81%, 98,6%, 56%, 76% respectivamente nestes. O autor achou uma sensibilidade de 64,71% e valor predectivo negativo de 68,71%, o que demonstra que o método necessita de melhor avaliação.

Também a citologia não foi correlacionada com a clínica do paciente e nem com os resultados da histologia para um diagnóstico definitivo de consenso.

6.5 COMPLICAÇÕES DAS BIÓPSIAS

A análise das complicações da *core* biópsia e biópsia aspirativa com agulha fina foi realizada, em sua maioria, 1 semana após cada procedimento, através de um questionário respondido pelo paciente na ficha de protocolo, usado pelo autor. Dos 60 pacientes, 22 (36,6%) apresentaram complicações pela *core* biópsia e nenhum paciente pela biópsia aspirativa com agulha fina. Quanto à biópsia aspirativa com agulha fina, existe o consenso de que o procedimento é seguro, sendo sua taxa de complicação menor do que 2% conforme uma série de artigos de ESPOSTI (1974), FRANZÉN, GIERTZ e ZAJICEK (1960) e

ZAJICEK(1974), em relatos seqüenciais do Instituto Karolinska, na Suécia, em 14000 biópsias aspirativas. Neste estudo, sempre a biópsia aspirativa foi realizada no mínimo 1 semana antes da *core* biópsia.

Quanto à *core* biópsia, 21 (30%) dos pacientes apresentaram sangramento e destes, 13 (21,6%) apresentaram hematúria que durou até 12 dias sem necessidade de nenhuma medida terapêutica, 5 pacientes (8,3%) uretrorragia até dois dias após a biópsia sem necessidade de nenhuma medida terapêutica, 3 pacientes (5%) hemospermia, também, sem necessidade de tratamento específico, e 1 paciente, mesmo com uso de antibiótico prévio, apresentou febre e sinais de infecção urinária 1 dia após o procedimento, necessitando de uso de antibiótico de amplo espectro e sem necessidade de internação.

6.6 PROFILAXIA PRÉ-BIÓPSIA

Quanto ao uso de antibiótico, não foi utilizado antes da biópsia aspirativa com agulha fina, pois o procedimento foi realizado pelo menos uma semana antes da *core* biópsia e, segundo GUSTAFSSON et al. (1990), a incidência de infecção é baixa com este procedimento, também não realizando preparo intestinal prévio à biópsia.

Quanto à *core* biópsia, não houve preparo intestinal prévio, mas houve uso de antibiótico iniciado 1 dia antes do procedimento e continuado até completar 7 dias de norfloxacin, 1 comprimido de 400mg, 2 vezes ao dia, foi usado conforme recomendam trabalhos de AUS et al.(1993) e GUSTAFSSON et al. (1990), o que se mostrou eficaz devido à baixa taxa de infecção encontrada neste estudo.

6.7 COMPARAÇÃO DOS MÉTODOS, BIÓPSIA ASPIRATIVA TRANSRETAL COM AGULHA FINA VERSUS *CORE* BIÓPSIA

Foram encontradas somente 3 publicações comparando os 2 métodos de biópsia transretal, sendo que as 2 primeiras foram realizadas pelos mesmos autores, WAISMAN et al. (1991) e ADOLFSSON et al. (1991). Nesses estudos, realizados no Instituto Karolinska, na Suécia, os autores fizeram revisão das lâminas de todas as amostras das biópsias, correlação com a clínica do paciente para, após várias sessões clínicas, darem um diagnóstico definitivo de consenso, encontrando uma sensibilidade de 94% para biópsia aspirativa e de 90 % para *core* biópsia e recomendando a biópsia aspirativa como método inicial para diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, deixando a *core* biópsia quando a suspeita clínica não se confirmar pela citologia ou não existir lesão suspeita ao

toque retal. Na terceira publicação, um estudo realizado por AL-ABADI (1997), na Universidade de Humboldt em Berlim, Alemanha, em 246 pacientes por um período de 9 anos, concluiu que tanto a *core* biópsia transretal e a biópsia aspirativa transretal com agulha fina são confiáveis em mãos experientes para o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, com uma sensibilidade de 98% para a biópsia aspirativa com agulha fina e de 91% para a *core* biópsia; porém, a biópsia aspirativa é de menor custo e apresenta baixa taxa de complicações.

Neste estudo, considerou-se a especificidade e valor predectivo positivo 100%, ou seja, uma vez dado o laudo como positivo para adenocarcinoma de próstata pelo patologista, independente do método de biópsia utilizado, foi considerado como portador de adenocarcinoma de próstata, assim como, se o laudo anátomo-patológico era negativo por ambos os métodos, foi considerado não portador de adenocarcinoma de próstata, não havendo revisão de lâminas, comparação entre clínica e achado anátomo-patológico, e sendo somente considerado o laudo inicial do patologista. Obteve-se, para biópsia aspirativa por agulha fina, uma sensibilidade de 64,7% e valor predectivo negativo de 68,4%, isto é, 64,7% de todos os portadores de câncer foram detectados por este método de biópsia e 31,6% dos casos dados como negativos foram falso-negativos; para *core* biópsia encontrou-se uma sensibilidade de 85,2% e valor predectivo

negativo de 83,8%, isto é, 85,2% dos portadores de câncer foram detectados por esse método e 16,1% dos casos negativos foram falso-negativos. Quando o autor comparou os métodos de biópsia aspirativa digital transretal versus *core* biópsia, apresentaram diferença significativa quanto à sensibilidade a nível de significância alfa =0,05 ($p=0,0288$), demonstrando que a *core* biópsia é método mais confiável para a confirmação na suspeita diagnóstica de adenocarcinoma de próstata do que a biópsia aspirativa digital.

Quando foram observados os resultados obtidos pela biópsia aspirativa com agulha fina, considerou-se que as lâminas não foram submetidas à revisão ou correlacionadas com a histologia, clínica e nem foram avaliadas as novas biópsias quando se fizeram necessárias para um diagnóstico final de consenso, as quais poderiam modificar os resultados deste trabalho. Vale lembrar que em estudos recentes, BITINGER et al. (1994), HARDT et al. (1994), PAZ-BOUZA et al. (1994) e VALLE GERHOLD et al. (1996), têm demonstrado o potencial e o valor promissor da coleta de material obtidas pela biópsia aspirativa com agulha fina da próstata para análise da ploidia, através tanto da citometria de fluxo como por imagem.

Quanto à *core* biópsia transretal guiada por ultra-som, esta mostrou-se bastante útil na confirmação diagnóstica do adenocarcinoma de próstata, embora,

dos pacientes levados a ambos os tipos de biópsia, nem todos foram por achados ultra-sonográficos suspeitos e sim por toque retal suspeito ou alteração do PSA. Também o resultado obtido pela *core* biópsia não foi correlacionado com a citologia clínica para um diagnóstico final.

7 CONCLUSÕES

1. A sensibilidade e valor predectivo negativo foi de 85,2% e 83,8% respectivamente para a *core* biópsia.
2. A sensibilidade e valor predectivo negativo foi de 64,7% e 68,4% respectivamente para a biópsia aspirativa transretal por agulha fina.
3. Houve concordância entre os métodos de biópsia para o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata em 50% dos casos.
4. As complicações da *core* biópsia foram significativamente superiores às da biópsia aspirativa com agulha fina.
5. O custo da *core* biópsia foi 5 vezes superior ao da biópsia aspirativa transretal com agulha fina.

ANEXOS

ANEXO 1

DECLARAÇÃO DE HELSINKI

Guia de Recomendações para Médicos em Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos.

Adotado pela 18ª Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia, 1964, com emendas feitas pela 29ª Assembléia Médica Mundial, Tokio, Japão, 1975, 35ª Assembléia Médica Mundial, Veneza, Itália, 1983 e pela 41ª Assembléia Médica Mundial realizada em Hong Kong em setembro de 1989.

INTRODUÇÃO

É dever do médico proteger a saúde dos indivíduos. Seu conhecimento e consciência são dedicados ao cumprimento do dever.

A Declaração da Associação Médica Mundial de Genebra obriga ao médico às seguintes palavras: “A saúde de meus pacientes será minha primeira preocupação”, e o Código Internacional de Ética Médica declara que “Um médico deverá atuar no interesse do paciente somente para dar assistência médica que possa exercer efeitos sobre o enfraquecimento das condições físicas e psíquicas do paciente”.

O objetivo da pesquisa biomédica envolvendo seres humanos é melhorar os procedimentos de diagnóstico, tratamento e profilaxia e o entendimento da etiologia e patogenia das doenças. Na prática médica atual a maioria dos procedimentos terapêuticos ou profiláticos e de diagnóstico envolve riscos. Isto se aplica especialmente à pesquisa biomédica.

O progresso médico é baseado em pesquisa que deve em parte basear-se em experiências envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica deve ser observada a diferença fundamental entre a pesquisa médica na qual o objetivo é essencialmente diagnóstico ou terapêutico para um paciente, e a pesquisa médica com objetivo essencial puramente científico e sem implicação direta com valores diagnósticos ou terapêuticos para o indivíduo objeto da pesquisa. Deve-se exercer especial cautela na realização de pesquisa que possa afetar o meio-ambiente, e o bem-estar dos animais usados para pesquisa deve ser respeitado.

Uma vez que é essencial que os resultados das experiências laboratoriais sejam aplicados aos seres humanos para aumentar o conhecimento científico e ajudar a humanidade sofredora, a Associação Médica Mundial preparou as seguintes recomendações como um guia para cada médico que realize pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Estas recomendações deverão ser revistas no futuro. Deve-se enfatizar que os padrões delineados são somente um guia para os médicos do mundo inteiro. Os médicos não serão isentos das responsabilidades criminais, civis e éticas perante as leis de seus próprios países.

I. PRINCÍPIOS BÁSICOS

1. A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve estar em conformidade com os princípios científicos aceitos e deve basear-se em experiências laboratoriais e em animais e no conhecimento profundo da literatura científica.
2. O projeto e a realização de cada procedimento experimental envolvendo seres humanos devem ser claramente formulados num protocolo experimental, que deve ser transmitido para avaliação, comentários e orientação de um comitê a fim de que esteja em total conformidade com as leis e regulamentos do país onde a experiência será realizada.
3. A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deverá ser realizada somente por pessoas cientificamente qualificadas, sob supervisão de médico competente. A responsabilidade pelo ser humano deve sempre estar a cargo de pessoa com qualificação médica e nunca a cargo da pessoa sob pesquisa, embora esta tenha dado consentimento.
4. A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos não poderá ser realizada legitimamente a menos que a importância do objetivo seja proporcional ao risco inerente ao indivíduo.
5. Cada projeto de pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deverá ser precedido de cuidadosa avaliação dos riscos previsíveis em comparação com os benefícios previstos ao indivíduo ou a outros. A preocupação pelos interesses do indivíduo deve sempre prevalecer sobre os interesses da ciência e sociedade.
6. O direito que tem o indivíduo de proteger sua integridade deve sempre ser respeitado. Toda precaução deve ser tomada para respeitar a privacidade do indivíduo e para minimizar o impacto do estudo na integridade mental e física do mesmo, assim como na sua personalidade.
7. O médico deverá se abster de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos a não ser que ele esteja convencido de que os riscos envolvidos são previsíveis. O médico deverá interromper qualquer investigação se os riscos superarem os potenciais benefícios.
8. Na publicação dos resultados de sua pesquisa o médico deverá preservar a precisão dos resultados. Relatórios de experimentação que não estejam de acordo com os princípios dispostos nesta Declaração não deverão ser aceitos para publicação.
9. Em qualquer pesquisa com seres humanos cada indivíduo potencial deverá ser informado dos objetivos, métodos, benefícios previsíveis e riscos potenciais, e o desconforto que isto pode acarretar. O indivíduo deve ser informado que é livre para se abster da participação e que pode retirar a qualquer tempo seu consentimento. O médico deverá então obter do paciente o livre consentimento informado, de preferência por escrito.

10. Ao se obter o consentimento informado para o projeto de pesquisa o médico deverá ser particularmente cauteloso quanto ao indivíduo ter parentesco com ele ou se o indivíduo estiver sob coação. Caso isto aconteça o consentimento informado deverá ser obtido por um médico que não esteja participando da investigação e que não tenha qualquer parentesco com o indivíduo.
11. No caso de incapacidade legal, o consentimento informado deverá ser obtido de um responsável legal, de acordo com a legislação nacional. Quando houver incapacidade mental ou física que torne impossível a obtenção do consentimento informado, ou quando o indivíduo for menor de idade, a permissão do parente responsável substituirá a do indivíduo, de acordo com a legislação nacional.
12. O protocolo de pesquisa deverá sempre conter as considerações éticas envolvidas e deverá indicar que os princípios estabelecidos na presente Declaração serão cumpridos.

II. PESQUISA MÉDICA COMBINADA COM CUIDADO PROFISSIONAL (Pesquisa Clínica)

1. No tratamento da pessoa enferma, o médico deverá ser livre para usar uma nova medida terapêutica e de diagnóstico se julgar que a mesma possa oferecer esperança de vida, restabelecimento da saúde ou alívio do sofrimento.
2. Os potenciais benefícios, riscos e desconfortos de um novo método deverão ser comparados com as melhores vantagens do diagnóstico atual e métodos terapêuticos.
3. Em qualquer estudo médico, cada paciente – incluindo aqueles do grupo de controle, se houver – deverá ter assegurado o melhor método terapêutico e de diagnóstico.
4. A recusa do paciente em participar de um estudo nunca deverá interferir com a relação médico-paciente.
5. Se o médico considerar essencial não obter o consentimento informado, os motivos específicos para isto deverão ser mencionados no protocolo de experimentação para transmissão ao comitê independente. (I.2).
6. O médico pode combinar pesquisa médica com cuidado profissional – sendo o objetivo a aquisição de novos conhecimentos médicos – somente quando a pesquisa médica é justificada pelo diagnóstico potencial ou valores terapêuticos para cada paciente.

III. PESQUISA BIOMÉDICA NÃO TERAPÊUTICA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

(Pesquisa Biomédica Não Clínica)

1. Na aplicação puramente científica da pesquisa médica realizada em um ser humano é dever do médico proteger a vida e a saúde do indivíduo no qual a pesquisa biomédica está sendo realizada.
2. Os indivíduos deverão ser voluntários – sejam sadios ou pacientes para os quais o projeto experimental não esteja relacionado com suas doenças.
3. Os investigados ou o grupo de investigadores deverão descontinuar a pesquisa se julgarem que a continuação da mesma poderá ser prejudicial ao indivíduo.
4. Na pesquisa humana o interesse da ciência e sociedade jamais deverá se sobrepor ao bem-estar do indivíduo.

ANEXO 2 – PACIENTES COM SUSPEITA DE ADENOCARCINOMA

NÚMERO	PSA	TOQUE RETAL*	ULTRA-SOM*	BIÓPSIA ASPIRATIVA	CORE BIÓPSIA
1	160	NS	S	+	+
2	8,9	S	NS	-	-
3	5,08	S	NS	-	-
4	30,07	NS	S	+	+
5	90	S	S	+	-
6	62,3	S	S	+	+
7	13,60	S	NS	-	-
8	65	S	S	-	+
9	8,04	NS	S	-	-
10	21,80	S	S	-	+
11	18,05	NS	S	-	-
12	1,20	NS	S	-	-
13	167	S	S	+	+
14	16,20	NS	S	-	-
15	0,76	S	S	-	-
16	57,6	NS	S	-	+
17	15,87	S	NS	-	-
18	25	NS	NS	-	-
19	0,78	S	S	+	+
20	10	S	NS	-	-
21	15	NS	NS	+	-
22	0,97	NS	S	+	-
23	0,4	S	S	-	-
24	15,04	S	S	+	+
25	26,50	NS	S	-	-
26	11,5	NS	S	-	-
27	6,4	S	S	-	+
28	18,6	NS	S	-	-
29	0,78	S	NS	-	-
30	27,71	S	S	+	+
31	64,16	S	NS	-	-
32	7,90	S	S	+	+
33	4	S	NS	-	-
34	19	NS	S	+	+
35	7,9	S	S	-	-
36	167	S	S	+	+
37	9	S	S	-	-
38	26	NS	NS	-	+
39	100	S	NS	+	-
40	13,6	NS	NS	-	+
41	15,5	NS	S	-	+
42	6,02	S	S	-	-
43	21,8	NS	S	-	-
44	41	S	S	+	+
45	10	NS	NS	-	-
46	100	S	S	+	+
47	1,4	S	NS	-	-
48	100	S	S	+	+
49	8,7	S	S	-	+
50	15	NS	NS	-	+
51	16	NS	S	-	-
52	16	S	NS	+	+
53	72,08	S	S	+	+
54	3,47	S	S	-	+
55	16,20	S	NS	-	+
56	3,87	S	NS	-	+
57	797	S	S	+	+
58	9,96	S	S	+	+
59	13,3	NS	NS	+	-
60	8,58	NS	S	-	-

* S - suspeito; NS - não suspeito

ANEXO 3

PROTOCOLO BIÓPSIA ASPIRATIVA VERSUS *CORE* BIÓPSIA

Nome: _____

Idade: _____ Cor: _____

Convênio: _____

Sintomas: _____

Toque Retal: _____

PSA: _____ Ultra-som: _____

Outros exames: _____

Antibiótico profilático: _____

Resultado da biópsia aspirativa: _____

Complicações da biópsia aspirativa: _____

_____ N° de lâminas: _____

Resultado da *Core* biópsia: _____

Complicações da *Core* biópsia: _____

_____ N° de lâminas: _____

Evolução do paciente: _____

Anátomo-patológico cirúrgico: _____

ANEXO 4

LAUDO PARA CITOLOGIA PADRÃO

CONCLUSÃO DIAGNÓSTICA

--

MICROSCOPIA

Avaliação da amostra
1. Satisfatória
2. Número de lâminas
3. Método de coloração Papanicolau, Panótico

Células epiteliais	Núcleos
1. Celularidade acentuada	1. Distribuição regular
2. Agrupamentos celulares monocamada	2. Padrão uniforme
3. Padrão favo de mel	3. Volume preservado
4. Coesão celular mantida	4. Cromatina finamente granular
5. Membranas celulares distintas	5. Nucléolo ausente
6. Relação núcleo/citoplasmática baixa	
7. Grânulos intracitoplasmáticos ausentes	

Elementos inflamatórios	Outros elementos
1. Neutrófilos 0	1. Hemácias 0
2. Linfócitos 0	
3. Macrófagos 0	
4. Células gigantes 0	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADOLFSSON, J. et al. Franzén transrectal fine-needle biopsy versus ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate gland. **Acta Oncol.**, v.30, n.2, p.159-160, 1991.
2. AJZEN, S. A. **Ultra-sonografia endorretal no diagnóstico do câncer de próstata:** estudo comparativo entre a biópsia aspirativa dirigida pela ultra-sonografia e pelo toque digital. São Paulo, 1990. Tese (Doutorado em Medicina – Área de Diagnóstico por Imagem) – Escola Paulista de Medicina.
3. AL-ABADI, H. Fine-needle aspiration vs. Ultrasound-guided transrectal random core biopsy of the prostate: comparative investigations in 246 cases. **Acta Cytol.**, v.41, n.4, p. 981-986, July/Aug. 1997.
4. ALFER JUNIOR, W. **Citologia prostática no diagnóstico do adenocarcinoma:** estudo comparativo com histologia prostática. São Paulo, 1994. Tese (Doutorado em Urologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
5. ALFTHAN, O. et al. Cytological aspiration biopsy and Vim-Silverman biopsy in the diagnosis of prostatic carcinoma. **Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.**, v.59, n.4, p.226-229, 1970.
6. ANDERSSON, L. et al. Fine needle aspiration biopsy for diagnosis and follow-up of prostate cancer. **Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.**, n.162, p.43-49, 1994.
7. ARYYA, N. C. et al. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of prostatic enlargements. **Indian J. Cancer**, v.29, n.4, p.186-191, Dec. 1992.
8. AUS, G. et al. Transrectal ultrasound examination of the prostate: complications and acceptance by patients. **Br. J. Urol.**, v.71, n.4, p.457-459, 1993.
9. BITTINGER, A. et al. Silver staining nucleolar organizer region in prostate cytology. **Zentralbl. Pathol.**, v.140, n.1, p.103-106, 1994.
10. BORING, C. C.; SQUIRES, T. S.; TONG, T. Cancer Statistics. **Can. J. Clin.**, v.44, p.7-26, 1994.
11. BOTTLES, K.; EGERTER, D. A. Prostate fine-needle aspiration biopsy: current uses and future applications. In: WILLIAMS, R. D.; CARROL, P. R., ed. **Treatment perspectives in urologic oncologic.** New York: Pergamon, 1990. p.71-90.

12. BRAWER, M. K. Prostate-specific antigen: critical issues. **Urology**, v.44, suppl. 6A, p.9-17, 1994.
13. BRENNER, D. W. et al. Comparison of transrectal fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in diagnosis of prostate cancer. **Urology**, v.35, n.5, p.381-384, May 1990.
14. CAMPOS-FREIRE FILHO, G.; GIRON, A. M. Biópsia transretal da próstata. **Rev. Paul. Med.**, v.84, n.1/2, p.24-26, jul./ago. 1974.
15. CATALONA, W. J. et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristics curves. **J. Urol.**, v.152, p.2037-2042, 1994.
16. CATALONA, W. J. et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a "screening" for prostate cancer. **N. Engl. J. Med.**, v.324, p.1156-1161, 1991.
17. CHODAK, G. W. et al. The role of transrectal aspiration biopsy in the diagnosis of prostatic cancer. **J. Urol.**, v.135, n.2, p.299-302, Feb. 1986.
18. CHODAK, G. W. et al. Transrectal aspiration biopsy versus transperineal core biopsy for the diagnosis of carcinoma of the prostate. **J. Urol.**, v.132, n.3, p.480-482, Sept. 1984.
19. COONER, W. H.; EGGERS, G. W.; LIECHTENSTEIN, P. Prostate cancer: new hope for early diagnosis. **J. Med. Assoc. State Alabama**, v.56, n.12, p.13-16, 1987.
20. CULLMANN, H. J. Heutiger stellenwert der transrektalen feinnadelbiopsie. **Fortschr. Med.**, v.109, n.26, p.518-520, Sept. 1991.
21. DELIVELIOTIS, C.H. et al. Transrectal needle aspiration versus transperineal needle biopsy in diagnosis of prostatic carcinoma. **Int. Urol. Nephrol.**, v.27, n.2, p.173-177, 1995.
22. EBLE, J. N.; ANGERMEIER, P. A. The roles of fine needle aspiration and needle core biopsies in the diagnosis of primary prostatic cancer. **Hum. Pathol.**, v.23, n.3, p.249-257, Mar. 1992.
23. ENGELSTEIN, D. et al. A comparison between digitally-guided fine needle aspiration and ultrasound-guided transperineal core needle biopsy of the prostate for the detection of prostate cancer. **Br. J. Urol.**, v.74, n.2, p.210-213, Aug. 1994.
24. EPSTEIN, N.A. Prostatic biopsy. **Cancer**, v.38, n.5, p.2078-2087, Nov. 1976.
25. ESPOSTI, P. L. **Aspiration biopsy cytology in the diagnosis and management of prostatic carcinoma.** Stockholm: Stahl & Accidens Tryck, 1974.

26. ESPOSTI, P. L. Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy. **Scand. J. Urol Nephrol.**, v.5, n.3, p.199-209, 1971.
27. FERGUSON, R. S. Diagnosis and treatment of early carcinoma of the prostate. **J. Urol.**, v.37, n.1, p.774-782, Jan. 1937.
28. _____. Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration. **Am. J. Surg.**, v.9, p.507-511, 1930.
29. FONSECA JUNIOR, L. E. et al. Citologia aspirativa da próstata com agulha fina; correlação ultra-sonográfica e citopatológica: análise de 119 casos. **J. Bras. Urol.**, v.16, n.1, p.23-27, jan./mar. 1990.
30. FRANZÉN, S.; GIERTZ, G.; ZAJICEK, J. Cytological diagnosis of prostatic tumours by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report. **Br. J. Urol.**, v.32, p.193-196, 1960.
31. GIBERTSEN, V. A. Cancer of the prostate gland: results of early diagnosis na therapy undertaken for cure of the disease. **JAMA**, v.235, p.81-84, 1976.
32. GLEASON, D. F.; MELLINGER, G. T. Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined hystological grading and clinical staging. **J. Urol.**, v.111, p.58-64, 1974.
33. GRAHAM, J. B. et al. Prostatic aspiration biopsy: na assessment of accuracy based on long-term observations. **J. Urol.**, v.139, n.5, p.971-974, May 1988.
34. GUINAN, P. et al. The accuracy of rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. **N. Engl. J. Med.**, v.303, n.9, p.499-503, Aug. 1980.
35. GUSTAFSSON, O. et al. Complications following combined transrectal aspiration and core biopsy of the prostate. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, v.24, n.4, p.249-251, 1990.
36. HARDT, N. S. et al. Ploidy results in prostatic carcinoma vary with sampling method and with cytometric technique. **Mod. Pathol.**, v.7, n.1, p.44-48, 1994.
37. HOLM, H. H.; GAMMELGAARD, J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and seminal vesicles. **J. Urol.**, v.125, n.3, p.385-387, Mar. 1981.
38. ITO, H. et al. Usefulness of aspiration cytology in prostate cancer detection. **Int. Urol. Nephrol.**, v.27, n.1, p. 93-100, 1995.
39. JENSON, C. B.; SHAHON, D. B.; WANGENSTEEN, O. H. Evaluation of annual examinations in the detection of cancer: special reference to cancer of the gastrointestinal tract, prostate, breast, and female reproductive tract. **JAMA**, v.174, p. 1783-1788, 1974.

40. KIRBY, R. S.; CHRISTMAS, T. J.; BRAWER, M. K. Imaging and staging of prostate cancer. In: _____. **Prostate cancer**. London: Mosby, 1996. p. 77-92.
41. LEE, F. et al. Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. **Radiology**, v. 168, n.2, p.389-394, Aug. 1988.
42. LINSKI, J. A.; FRANZEN, S. Aspiration biopsy cytology of the prostate gland. In: _____. **Clinical aspiration cytology**. 2.ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1989. p.283-354.
43. LIPPMAN, H. R.; GHIATAS, A. A.; SAROSDY, M.F. Systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy after negative digitally directed prostate biopsy. **J. Urol.**, v.147, n.3, p.827-829, Mar. 1992.
44. MCNEAL, J. E. Regional morphology and pathology of the prostate. **Am. J. Clin. Pathol.**, v.49, p.347-357, 1968.
45. MONDAL, A.; GHOSH, E.; GHOSE, A. The role of transrectal fine needle aspiration cytology in the diagnosis of prostatic nodules suspicious of malignancy: a study of 126 cases. **Indian J. Pathol. Microbiol.**, v.33, n.1, p.23-29, Jan. 1990.
46. NIEJADLIK, D. C.; DWYER, R. D.; ROUSSEAU, D. Aspiration biopsy of the prostate: a community hospital's experience. **Conn. Med.**, v.54, n.5, p.243-245, May 1990.
47. PALMER, L. S. et al. Prostate cancer screening using fine-needle aspiration cytology prior to open prostatectomy. **Eur. Urol.**, v.27, n.2, p.96-98, Feb. 1995.
48. PAZ-BOUZA, J. I. et al. Transrectal fine needle aspiration biopsy of the prostate combining cytomorphologic, DNA ploidy status and cell cycle distribution studies. **Pathol. Res. Pract.**, v.190, n.7, p.682-689, Aug. 1994.
49. RENFER, L. G. et al. Digitally-directed transrectal biopsy using biopsy gun versus transrectal needle aspiration: comparison of diagnostic yield and comfort. **Urology**, v.38, n.2, p.108-112, Aug. 1991.
50. RESNICK, M. I. Transrectal ultrasound guided versus digitally directed prostatic biopsy: a comparative study. **J. Urol.**, v.139, n.4, p.754-757, Apr. 1988.
51. RIFKIN, M. D. Prostate cancer sonographic characteristics. In: _____. **Ultrasound of the prostate**. New York: Raven, 1988. p. 179.
52. SAKAI, Y. I. et al. Citologia aspirativa por punção com agulha fina no diagnóstico de câncer da próstata: estudo comparativo com biópsia convencional. **J. Bras. Urol.**, v.19, n.1, p.9-12, jan./mar. 1993.

53. SCARDINO, P. T. et al. Staging of prostate cancer: value of ultrasonography. **Urol. Clin. North Am.**, v.16, n.4, p.713-734, Nov. 1989.
54. SROUGI, M. Antígeno prostático específico. **Rev. Bras. Med.**, v.54, ed. esp., p.13-20, nov. 1996.
55. SROUGI, M. Câncer da próstata. In: SROUGI, M.; SIMON, S. D. **Câncer urológico**. São Paulo: Marprint, 1996. p.281-359.
56. TORP-PEDERSEN, S. Ultrasound of the prostate and its use for guided biopsy. **Acta Oncol.**, v.30, n.2, p.153-154, 1991.
57. TORP-PEDERSEN, S. et al. Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal US: longitudinal and multiplanar scanning. **Radiology**, v.170, n.1, p.23-27, Jan. 1989.
58. VALLE GERHOLD, J. et al. Valor de la ploidía en el cáncer de próstata, cuantificada mediante un procedimiento de aplicabilidad prospectiva. **Arch. Esp. Urol.**, v.49, n.2, p.139-145, mar. 1996.
59. VAN EVERY, M. J.; ROONEY, B. Comparison of ultrasound-guided and digitally directed transrectal biopsy of palpable prostate lesions. **Urology**, v.42, n.6, p.677-679, Dec. 1993.
60. VIHKO, P. et al. Screening for carcinoma of prostate: rectal examination, and enzymatic and radio-immunologic measurements of serum acid phosphatase compared. **Cancer**, v.56, n.1, p.173-177, July 1985.
61. VOISIN, E. et al. La cyto-aspiration prostatique bilatérale systématique dans le dépistage du cancer de la prostate. **J. Urol. Paris**, v.96, n.6, p.343-347, 1990.
62. WAISMAN, J. et al. Comparison of transrectal prostate digital aspiration and ultrasound-guided core biopsies in 99 men. **Urology**, v.37, n.4, p.301-307, Apr. 1991.
63. WATANABE, H.; IGARI, D.; TANAHASHI, Y. Transrectal sonography of the prostate. **J. Urol.**, v.114, p.734-740, 1975.
64. WATERHOUSE, R. L.; RESNICK, M. I. Use of transrectal prostatic ultrasonography in evaluation of patients with prostatic carcinoma. **J. Urol.**, v.141, n.2, p.233-239, Feb. 1989.
65. WEAVER, R. P.; NOBLE, M. J.; WEIGEL, J. W. Correlation of ultrasound guided and digitally directed transrectal biopsies of palpable prostatic abnormalities. **J. Urol.**, v.145, n.3, p.516-518, Mar. 1991.
66. WILLEMS, J. S.; LOWHAGEN, T. Transrectal fine-needle aspiration biopsy for cytologic diagnosis and grading of prostatic carcinoma. **Prostate**, v.2, n.4, p.381-395, 1981.
67. ZAJICEK, J. Aspiration biopsy cytology of supradiaphragmatic organs. **Monogr. Clin. Cytol.**, v.4, p.1-211, 1974.