



NORMA

NÚMERO: 060/2011
DATA: 29/12/2011
ATUALIZAÇÃO 13/07/2017

ASSUNTO: Prescrição e Determinação do Antígeno Específico da Próstata - PSA
PALAVRAS-CHAVE: Antígeno específico da próstata, PSA total, PSA livre
PARA: Médicos do Sistema de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.min-saude.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte:

NORMA

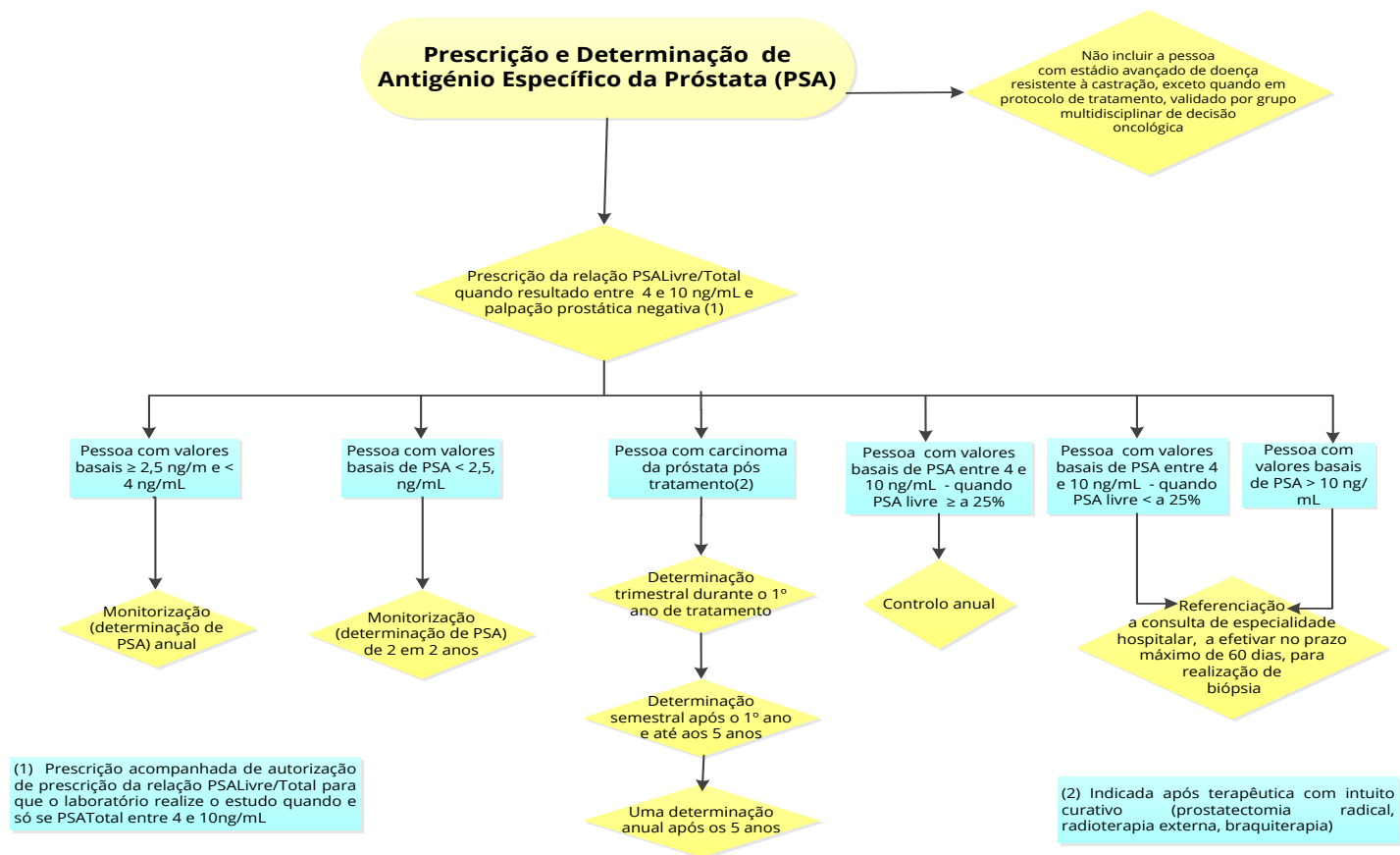
1. A determinação do antígeno específico da próstata (PSA) não deve ser prescrita para rastreio populacional de carcinoma da próstata (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação III)^{1,2}.
2. A determinação do PSA para rastreio oportunístico só deve ser prescrita em pessoas entre os 50 e 75 anos.
3. A pessoa e/ou o representante legal é informada e esclarecida, com registo no processo clínico, acerca da necessidade da prescrição e determinação de antígeno específico da próstata (PSA), dos benefícios e dos riscos de sobre diagnóstico e hipertratamento a que fica sujeito pelo facto de integrar o rastreio oportunístico (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIb)³.
4. A periodicidade da determinação do PSA e a referenciação a consulta de especialidade hospitalar, a efetivar no prazo máximo de sessenta dias (com carácter prioritário), para realização de biópsia depende dos valores de PSA e PSA livre (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIb)⁴, assim:
 - a) Para valores basais de PSA < 2,5 ng/mL, a periodicidade da determinação do PSA é de 2 anos;
 - b) Para valores basais de PSA superiores ou igual a 2,5 e inferiores a 4 a periodicidade da determinação do PSA é de 1 ano;
 - c) Para valores basais de PSA entre 4 e 10 ng/mL, deve ser efetuada a determinação da percentagem (%) de PSA livre, que:



- i. Quando $\geq 25\%$ deve ser feito controlo anual;
 - ii. Quando $< 25\%$ deve ser referenciado a consulta de especialidade hospitalar, a efetivar no prazo máximo de sessenta dias (com caráter prioritário), para realização de biopsia.
 - d) Para valores basais de PSA > 10 ng/mL deve ser referenciado a consulta de especialidade hospitalar, a efetivar no prazo máximo de sessenta dias (com caráter prioritário), para realização de biopsia.
5. A indicação *major* para prescrição da determinação do PSA deve ser efetuada na monitorização de pessoas com carcinoma da próstata após tratamento (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)⁵, estando indicada após terapêutica com intuito curativo (prostatectomia radical, radioterapia externa, braquiterapia, ou outras) de acordo com o seguinte protocolo (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{1,6}, através da marcação de consulta de controlo:
- a) Determinações trimestrais no primeiro ano pós tratamento;
 - b) Determinações semestrais após o primeiro ano até aos cinco anos;
 - c) Uma determinação anual após os cinco anos.
6. A determinação do PSA não deve ser prescrita em pessoas com estágio avançado da doença, resistente à castração (Nível de evidência B, Grau de Recomendação III)⁷, exceto quando estes se encontram em protocolo de tratamento, validados pelos grupos multidisciplinares de decisão oncológica.
7. A determinação da relação PSA Livre/Total deve ser prescrita quando o resultado do PSA Total se encontra entre 4 e 10 ng/mL e a palpação prostática é negativa (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação II)⁸:
- a) A prescrição do PSA Total deve ser acompanhada de uma autorização de prescrição da relação PSA Livre/Total, para que o laboratório realize o estudo da relação PSA Livre/Total, quando e apenas quando, o PSA Total se encontra entre os valores 4 e 10 ng/mL.
8. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.



9. O algoritmo clínico





10. O instrumento de auditoria

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma "Prescrição e Determinação do Antígeno Específico da Próstata - PSA"				
Unidade: _____				
Data: ___/___/___		Equipa auditora: _____		
1: Consentimento Informado				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a pessoa e/ou o representante legal é informada e esclarecida, com registo no processo clínico, acerca da necessidade da prescrição e determinação de antígeno específico da próstata (PSA), dos benefícios e dos riscos de sobre diagnóstico e hipertratamento a que fica sujeito pelo facto de integrar o rastreio oportunístico				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Prescrição e Determinação				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a determinação do antígeno específico da próstata (PSA) não é prescrita para rastreio populacional de carcinoma da próstata				
Existe evidência de que a determinação do PSA para rastreio oportunístico só é prescrita em pessoas entre os 50 e 75 anos				
Existe evidência de que na pessoa com estágio avançado da doença, resistente à castração, a determinação do PSA não é prescrita, exceto quando se encontra em protocolo de tratamento, validados pelos grupos multidisciplinares de decisão oncológica				
Existe evidência de que na pessoa, a determinação da relação PSA Livre/Total é prescrita quando o resultado do PSA Total se encontra entre 4 e 10 ng/mL e a palpação prostática é negativa				
Existe evidência de que na pessoa a prescrição do PSA Total é acompanhada de uma autorização de prescrição da relação PSA Livre/Total, para que o laboratório realize o estudo da relação PSA Livre/Total, quando e apenas quando, o PSA Total se encontra entre os valores 4 e 10 ng/mL				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Monitorização e Avaliação				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com carcinoma da próstata após tratamento, a indicação <i>major</i> para prescrição da determinação do PSA é efetuada na monitorização, estando indicada após terapêutica com intuito curativo (prostatectomia radical, radioterapia externa, braquiterapia, ou outras) através da marcação de consulta de controlo e com periodicidade trimestral no primeiro ano pós tratamento				
Existe evidência de que na pessoa com carcinoma da próstata após tratamento, a indicação <i>major</i> para prescrição da determinação do PSA é efetuada na monitorização, estando indicada após terapêutica com intuito curativo (prostatectomia radical, radioterapia externa, braquiterapia, ou outras) através da marcação de consulta de controlo e com periodicidade semestral após o primeiro ano até aos cinco anos				
Existe evidência de que na pessoa com carcinoma da próstata após tratamento, a indicação <i>major</i> para prescrição da determinação do PSA é efetuada na monitorização, estando indicada após terapêutica com intuito curativo (prostatectomia radical, radioterapia externa, braquiterapia, ou outras) através da marcação de consulta de controlo e com periodicidade anual após os cinco anos				
Existe evidência de que na pessoa com valores basais de PSA < 2,5 ng/mL, a				




periodicidade da determinação do PSA é de 2 anos				
Existe evidência de que na pessoa com valores basais de PSA superiores ou igual a 2,5 e inferiores a 4 a periodicidade da determinação do PSA é de 1 ano				
Existe evidência de que na pessoa com valores basais de PSA entre 4 e 10 ng/mL, quando a percentagem do PSA livre for superior ou igual a 25%, é efetuada controlo anual				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
4: Referenciação				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a referenciação a consulta de especialidade hospitalar (a efetivar no prazo máximo de 60 dias (com carácter prioritário) para é efetuada para realização de biópsia quando a pessoa apresenta: PSA entre 4-10-ng/mL com percentagem (%) PSA livre inferior a 25%; ou valores basais de PSA > 10 ng/mL				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$



11.A presente Norma foi validada cientificamente pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas e será atualizada sempre que a evidência científica assim o determine.

12.O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde



TEXTO DE APOIO

Conceitos, definições e orientações

- A. Entende-se por rastreio oportunístico da determinação do PSA (*Prostate Specific Antigen*), a abordagem individual em consulta programada e não programada, ocorrendo sempre que uma pessoa recorre a uma consulta.
- B. O PSA utilizado no rastreio oportunista de indivíduos assintomáticos tem pouca ou nenhuma interferência na mortalidade por carcinoma da próstata e está associado a tratamentos com efeitos nefastos, alguns desnecessários⁹, pelo que é recomendável que os riscos e benefícios do rastreio sejam previamente discutidos com a pessoa e registados no processo clínico (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIb)³.
- C. O PSA (*Prostate Specific Antigen*) é uma enzima (serina protease do grupo das calicreínas) sintetizada pela próstata e segregada no líquido seminal, com uma função fluidificante¹². Apesar de ser considerado específico da próstata, demonstrou-se recentemente a sua síntese em baixas concentrações por outras glândulas¹⁰.
- D. O PSA circula ligado a proteínas inibidoras das proteases (α -1-anti-tripsina e α -2-macroglobulina), permanecendo contudo uma pequena fração livre que diminui nas pessoas com carcinoma da próstata^{11,12}.
- E. O PSA tem baixa especificidade para diagnóstico de carcinoma da próstata, podendo aumentar significativamente em situações como hiperplasia benigna e prostatite.
- F. Na vigilância passiva de pessoas diagnosticadas com carcinoma da próstata o PSA constitui o teste de eleição para monitorização da doença, sendo a utilização mais apropriada deste marcador tumoral⁵. Não existe consenso acerca da idade em que deve ser iniciada a deteção precoce, nem da periodicidade da determinação sérica do PSA.
- G. O rastreio populacional de carcinoma da próstata baseado no PSA consiste na aplicação deste a uma população assintomática, eventualmente em risco. Em contraste, a deteção precoce ou oportunista é individual e geralmente iniciada pela pessoas e/ou pelo seu médico, quando aquele procura aconselhamento. O principal objetivo destas duas formas de deteção de carcinoma da



próstata é a redução da mortalidade específica e global, não da sobrevida ou o aumento da deteção de novos casos.

- H. Os fatores de risco para o carcinoma de próstata são: a idade, origem étnica e a hereditariedade. Quando existe um familiar direto com carcinoma de próstata o risco duplica, quando existem dois ou mais familiares diretos diagnosticados o risco aumenta em 5-11 vezes^{13,14}.
- I. O carcinoma da próstata hereditário define-se quando três ou mais familiares diretos foram diagnosticados antes dos 55 anos. Estima-se que a sua prevalência seja de 9%¹⁵. As pessoas com carcinoma da próstata hereditário são diagnosticados 6-7 anos antes dos casos espontâneos, mas isso não afeta a mortalidade¹⁶.
- J. O valor de 4 ng/mL (ou 4 µg/L), é suficiente para detetar um número considerável de casos de neoplasia maligna. Contudo valores mais baixos, por exemplo 2,5 ng/mL, detetam cerca do dobro de casos de homens em risco de serem portadores de neoplasia maligna da próstata, para idades compreendidas entre os 40 e 69 anos¹⁷.
- K. A determinação do PSA não deve ser prescrita em pessoas com estágio avançado da doença, hormono-refratária, por não fornecer informação prognóstica⁷ e portanto ser desnecessária.
- L. As amostras para doseamento do PSA devem ser colhidas preferencialmente antes de qualquer manipulação prostática (toque retal, cistoscopia, ecografia com transretal ou biopsia)¹⁸. Na impossibilidade de colheita anterior, é prudente aguardar alguns dias após toque retal e algumas semanas após biopsia ou manipulação cirúrgica, tempo necessário para que seja eliminada pelo rim a fração complexa da α -1-anti-tripsina, uma vez que a fração livre é rapidamente depurada^{19,20}. As amostras devem ser centrifugadas e refrigeradas nas 3 horas que se seguem à flebotomia (sobretudo as determinações do PSA livre, mais lábil que o total). Na impossibilidade do seu processamento nas 24 horas que se seguem à colheita, as amostras devem ser congeladas a -20 ou -30° C ou -70°C se conservadas por longos períodos²¹.
- M. Os dois padrões utilizados habitualmente nos doseamentos do PSA são rastreáveis respetivamente à *WHO International Standards* e à *Hybritech, Inc. Standard*, sendo este último a base da adoção, pela comunidade médica, de 4.0 µg/L (4,0 ng/mL), como limite superior do valor de referência.



- N. A maioria dos clínicos assume que estes testes dão resultados idênticos e que eventuais variações provavelmente se devam a alterações fisiopatológicas¹⁹. Pelo que seria desejável que todos os laboratórios utilizassem no doseamento do PSA métodos rastreáveis àqueles padrões²².
- O. A relação PSA Livre/Total – é um conceito que tem a finalidade de discriminar aumentos de PSA devidos a HBP e Carcinoma de Próstata. É usado para apoio à decisão de biopsia quando o valor do PSA Total se situa entre 4-10 ng/mL e com palpação negativa. Em ensaio prospetivo multicêntrico randomizado, os níveis de deteção de carcinoma da próstata foram de 56% em pessoas com razão Livre/Total < 10%⁸.
- P. Velocidade do PSA (vPSA) e tempo de duplicação do PSA (TDPSA): a velocidade do PSA é definida como um aumento absoluto do PSA (ng/mL/ano), tendo como valor universalmente aceite < 0,75 ng/mL/ano; o tempo de duplicação do PSA, mede o aumento exponencial do PSA no tempo. Ambos têm um valor prognóstico em pessoas já tratados de carcinoma da próstata, mas não acrescentam informação quando comparados com o PSA total^{23,24}.

Fundamentação

- A. A utilização do PSA no rastreio em indivíduos assintomáticos é controversa e aguarda a finalização de estudos prospetivos randomizados^{5,25} que evidenciem inequivocamente o balanço entre os benefícios de um diagnóstico precoce e os efeitos nefastos de falsos positivos: Os dados epidemiológicos mostram que a utilização do PSA no rastreio de indivíduos assintomáticos teve como consequência um acentuado aumento da prevalência do carcinoma da próstata, sobretudo à custa do diagnóstico numa fase incipiente da doença, que foi responsável pelo “sobrediagnóstico” e “sobretreamento” (cirúrgico, radioterapia ou castração médica) de homens portadores de um carcinoma indolente que pouco interferiria na sua qualidade e esperança de vida⁸. Tal como nos restantes marcadores tumorais, a inespecificidade de valores baixos de PSA tem também questionado a sua utilidade no rastreio do carcinoma da próstata.
- B. Em 2009 foi publicado o estudo *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*²⁶, que demonstrou que para prevenir uma morte por carcinoma da próstata é necessário rastrear 1410 homens para diagnosticar e tratar 48. A conclusão principal do ERSPC é que o rastreio do carcinoma de próstata baseado no PSA, reduz a mortalidade em 20%, mas está associado a risco



elevado de sobrediagnóstico. Este estudo incluiu 162,388 participantes com idades compreendidas entre os 55 e os 69 anos, e teve uma atualização recente, com os resultados do seguimento aos 11 anos, que estende a redução da mortalidade específica para 29%, com redução do número de homens necessários rastrear para 1055 e detetar 37 carcinomas para prevenir uma morte por cancro, (95% CI, 0.45 to 0.85; P = 0.003) o que, em última análise traduz uma redução de 0,10 por cada 1000, de morte por cancro da próstata. Não houve contudo, diminuição da mortalidade global²⁷.

- C. O estudo *U.S. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO)* não revelou diminuição da mortalidade específica ou geral²⁷ e determinaram uma taxa de sobrediagnóstico entre 29%-44%²⁸. Este estudo envolveu 76,693 homens, mas tem um fator importante de contaminação no grupo de controlo em que cerca de 52% desta população teve pelo menos uma determinação de PSA antes ou durante o estudo.
- D. Uma meta-análise de 5 ensaios controlados duplamente randomizados, concluiu que a deteção com base no PSA não diminui significativamente a mortalidade específica por carcinoma de próstata e que, apenas um deles (ERSPC) mostrou uma redução de 21% na mortalidade específica por carcinoma de próstata num subgrupo de pessoas entre os 55-69 anos²⁵.
- E. Em consequência dos resultados de ensaios controlados duplamente randomizados a *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*, publicou uma revisão das recomendações de 2008, postulando que: “o rastreio com base no PSA resulta numa pequena ou nenhuma redução na mortalidade específica do carcinoma de próstata e, está associado a morbilidade decorrente da avaliação subsequente e tratamento, alguns dos quais poderão ser desnecessários”²⁹.
- F. Um estudo recente sobre carcinoma da próstata efetuado em doadores de órgãos mostrou uma incidência de adenocarcinoma num em cada três homens, para idades compreendidas entre os 60-69 anos e de 46% em homens com mais de 70 anos³⁰. O risco de morte por carcinoma da próstata é de cerca de 3%³¹. Os números portugueses apontam para 3670 novos casos por ano, e a mortalidade é de 33 casos/100.000 habitantes, com um número de mortes por carcinoma da próstata de cerca de 1800/ano, o que traduz uma taxa de cerca de 10% das mortes por carcinoma e de 3,5% do total de mortes^{32,33}.



- G. Estão a decorrer dois importantes ensaios randomizados prospetivos, *U.S. Prostate Intervention Versus Observation Trial* e o *U.K. Prostate Testing for Cancer and Treatment Study*, destinados a comparar os benefícios do tratamento imediato versus tratamento diferido em homens com o diagnóstico de carcinoma da próstata, no sentido de reduzir o hipertratamento.
- H. A incidência de doença metastática situa-se entre 0,67-0,86% por 1000. Com base nos dados do ERSPC, obtidos num subgrupo de 4 países, verificou-se uma redução absoluta de 30% de casos de doença metastática no braço de rastreio. Por outro lado a taxa de progressão para doença metastática, durante o seguimento até aos 12 anos, em ambos os braços de controlo e de rastreio, é igual, o que parece indicar uma perda do efeito do rastreio sobre a doença metastática³⁴.
- I. Apesar do benefício potencial do rastreio sobre a mortalidade específica do carcinoma de próstata (29%), os efeitos adversos do rastreio (sobrediagnóstico e hipertratamento) tem repercussão negativa na qualidade de vida. Um estudo com base no ERSPC mostra que em 1000 homens com idades compreendidas entre os 55-69 anos o rastreio anual resultaria em menos 9 mortes, com um total de 73 anos-vida ganhos (8,4 anos/morte por cancro), mas apenas com um equivalente de 56 anos-vida-qualidade-ajustados, o que significa uma perda de 23% do efeito do rastreio. São necessários dados com maior tempo de seguimento e possivelmente, melhores resultados com o tratamento e a inclusão da vigilância ativa³⁵.
- J. Não existe consenso sobre a idade em que deve ter início a primeira determinação do PSA. A Associação Europeia de Urologia sugere a primeira determinação aos 40 anos, a partir do qual se estabelece a periodicidade, até se atingir a idade inferior a 10 anos de esperança de vida (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)³⁶. Para valores basais de PSA < 1,0 ng/mL, sugere-se um intervalo de 8 anos³⁷. O PSA não deve ser prescrito em homens com mais de 75 anos, se o PSA < 3,0 ng/mL³⁸. A revisão de 2013 das recomendações da Associação Americana de Urologia estabelece que o intervalo entre a determinação do PSA seja de 2 anos, para homens de idade compreendida entre 55 e 69 anos (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa).

Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.



- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- 1) Percentagem de determinações de PSA Total efetuados em homens entre os [50;75] anos de idade, entre todas as determinações de PSA (Total e Livre):
 - a) Numerador: Número de determinações de PSA Total efetuadas em homens de idades compreendidas entre os 50 e 75 anos, no ano X 100;
 - b) Denominador: Número total de determinações de PSA Total e Livre, no ano.
 - 2) Percentagem de determinações de PSA Livre efetuados em homens entre os [50;75] anos de idade, entre todas as determinações de PSA (Total e Livre):
 - a) Numerador: Número de determinações de PSA Livre efetuadas em homens de idades compreendidas entre os 50 e 75 anos, no ano, X 100;
 - b) Denominador: Número total de determinações de PSA Total e Livre, no ano.
 - 3) Percentagem de homens entre os [50;75] anos de idade com diagnósticos de neoplasia da próstata, entre todas as determinações de PSA (Total e Livre):
 - a) Numerador: Número de homens com idades compreendidas entre os 50 e 75 anos, com o diagnóstico de neoplasia da próstata, no ano X 100;
 - b) Denominador: Número total de determinações de PSA Total e Livre, no ano.
 - 4) Número médio de determinações de PSA (Total + Livre) prescritas por neoplasia da próstata.



- a) Numerador: Número de determinações de PSA Total e Livre prescritos a homens com o diagnóstico de neoplasia da próstata, no ano;
- b) Denominador: Número total de homens com o diagnóstico de neoplasia da próstata, no ano.

Comité Científico

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma foi efetuada por Rui Sousa, José Eduardo Cortez (coordenação científica) e Virgílio Vaz.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.

Coordenação técnica

A coordenação técnica da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Ribeiro Gomes.



Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 8468/2015, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 149, de 3 de agosto de 2015, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Carlos Santos Moreira.

Siglas/Acrónimos

Sigla/Acrónimo Designação

HBP	Hipertrofia Benigna da Próstata
PSA	Antigénio específico da próstata (<i>Prostate Specific Antigen</i>)
TDPSA	Tempo de Duplicação do PSA
vPSA	Velocidade do PSA

Referências Bibliográficas

1. A. Heidenreich (chairman), M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. *Guidelines on Prostate Cancer*. European Association of Urology; 2011. Disponível em http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer%20July%206th.pdf
2. Virginia A. Moyer, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Update of the 2008 USPSTF recommendation statement on screening for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2012;157:120-134.
3. Peter Carroll, MD, Chair Peter C. Albertsen, MD, Vice Chair Kirsten Greene, MD, Facilitator Richard J. Babaian, MD H. Ballentine Carter, MD Peter H. Gann, MD, ScD Misop Han, MD Deborah Ann Kuban, MD A. Oliver Sartor, MD Janet L. Stanford, MPH, PhD Anthony Zietman, MD - *Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement. Revised (2009)* – American Urological Association.
4. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. *American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010*. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:70-98.



5. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. *Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers*. *Clinical Chemistry*. 2008; 54:12 e11–e79.
6. *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference*; *Int J Rad Onc Biol Phys* 2006, 65(4):965-974.
7. November 2011 *Clinical Laboratory News: Federal Panel's PSA Recommendations Stoke Controversy*. November 2011; 37:11.
8. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. *JAMA*. 1998 May 20;279 (19):1542-7. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>.
9. *Evidence-based Practice Center at Oregon Health and Science University (OSHU)*. *Ann Intern Med*. 2011; Oct7: E-375.
10. Filella X, Molina R, Jo J, Bedini JL, Ballesta AM. *Detection of non prostatic PSA in serum and nonserum samples from women*. *Int J Cancer*. 1996;68:424-7.
11. Filella X, Alcover J, Molina R, Rodriguez A, Carretero P, Ballestra AM. *Clinical evaluation of fPSA/PSA ratio in the diagnosis of prostate cancer*. *Eur J Cancer*. 1997;33:1226-9.
12. Filella X, Alcover J, Corral JM, Molina R, Beardo P, Ballestra AM. *Free and complexed PSA ratio in differentiating benign prostate hyperplasia from prostate cancer*. *Anticancer Res*. 2001;21:3717-20.
13. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. *Family history and the risk of prostate cancer*. *Prostate*. 1990; 17(4):337-47. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2251225>.
14. Gronberg H, Damber L, Damber JE. *Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study*. *Cancer*. 1996; Jan77(1):138-43. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630920>.
15. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. *Mendelian inheritance of familial prostate cancer*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992 Apr;89(8):3367-71. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565627>.



16. Bratt O. *Hereditary prostate cancer: clinical aspects*. J Urol. 2002 Sep;168(3):906-13. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187189>.
17. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal*. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1132-7. [PMID: 16077071].
18. Lilja H, Haese A, Bjork T, Friedrich MG, Piironen T, Pettersson K, et al. *Significance and metabolism of complexed and noncomplexed prostate specific antigen forms, and human glandular kallikrein 2 in clinically localized prostate cancer before and after radical prostatectomy*. J Urol. 1999;162:2029 –34.
19. Oberpenning F, Schmid HP, Fuchs-Surdel W, Hertle L, Semjonow A. *The impact of intraoperative manipulation of the prostate on total and free prostate-specific antigen*. Int J Biol Markers. 2002;17:154–60.
20. Bjork T, Ljungberg B, Piironen T, Abrahamsson PA, Pettersson K, Cockett AT, Lilja H. *Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum*. Urology. 1998;51: 57–62.
21. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan 6 DW, et al. *National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers*. Clin Chem. 2008;54(12):e11-79.
22. Myrtle JF, Klimley PG, Ivor IP, Bruni JF. *Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer*. San Diego: Hybritech; 1986. p. 1–5.
23. Heidenreich A. *Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity*. Eur Urol. 2008 Nov;54(5):976-7; discussion 978-9. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640768>.
24. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. *Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer*. J Clin Oncol. 2009 Jan 20;27(3):398-403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064972>.
25. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dsham P. *Screening for Prostate Cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews. Vol 2012 Nro: 1 CD004720, 31-1-2013.



- ^{26.} Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1320-8. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>.
- ^{27.} Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. *Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up - March 15* N Engl J Med. 2012; 366:981-990.
- ^{28.} Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. *Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends*. J Natl Cancer Inst. 2002;94:981-90. [PMID: 12096083].
- ^{29.} *Screening for Prostate Cancer: A Review of the Evidence for the U. S. Preventive Services Task Force*; Ann Inter Med.2011 Dec 6; 155(11):762-71.
- ^{30.} Yin, M., Bastacky, S., Chandran, U. et al: *Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors*. J Urol.2008; 179: 892
- ^{31.} Ries, L.A., Hankey, B.F., Miller, B.A., et al: (eds): *Cancer Statistics Review 1973-1988*. NIH publication no.91-2789. Bethesda, Maryland, National Cancer Institute; 1991.
- ^{32.} Portal de Oncologia Português: www.pop.eu.com
- ^{33.} www.dgs.pt; Doenças Oncológicas em Números.
- ^{34.} Schröder, F.H.; Hugosson, J.; Carlsson, S.; Tammela, T.; Määttänen, L.; Auvinen, A.; Kwiatkowski, M.; Recker, F.; Roobol, M.J. *Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*. European Urology. Vol: 62 Nro: 5 Págs: 745 - 52 Data: 01-11-2012.
- ^{35.} Heijnsdijk, E.A.; Wever, E.M.; Auvinen, A.; Hugosson, J.; Ciatto, S.; Nelen, V.; Kwiatkowski, M.; Villers, A.; Páez, A.; Moss, S.M.; Zappa, M.; Tammela, T.L.; Mäkinen, T.; Carlsson, S.; Korfage, I.J.; Essink-Bot, M.L.; Otto, S.J.; Draisma, G.; Bangma, C.H.; Roobol, M.J.; Schröder, F.H.; de Koning, H.J. *Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening*. N Engl J Med. August. 2012;367(7):595-605.
- ^{36.} Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P, et al. [*Problems, objective, and substance of early Detection of prostate cancer*]. Urologe A. 2010 Feb;49(2):181-9. [Article in German], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180057>.



- ^{37.} Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. *Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam).* Urology. 2005 Feb;65(2):343-6. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708050>.
- ^{38.} Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, et al. *Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop?* J Urol. 2009 Apr;181(4):1606-14;discussion 1613-4. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246059>.