

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

MESTRADO ACADÊMICO

**O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO EM ESTEIRA ROLANTE NOS NÍVEIS SÉRICOS DO
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO**

CARLOS DANIEL DE OLIVEIRA JAEGER

ORIENTADOR: PROF. DR. WALTER JOSÉ KOFF

Porto Alegre

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

MESTRADO ACADÊMICO

**O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO EM ESTEIRA ROLANTE NOS NÍVEIS SÉRICOS DO
ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO**

CARLOS DANIEL DE OLIVEIRA JAEGER

ORIENTADOR: PROF. DR. WALTER JOSÉ KOFF

Porto Alegre

2008

B741a Jaeger, Carlos Daniel de Oliveira
O efeito do exercício físico em esteira rolante nos níveis séricos do
antígeno prostático específico/ Carlos Daniel de Oliveira Jaeger ; orient.
Walter José Koff – 2008.
96 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande
do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas: Cirurgia. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Câncer de Prostata 2. Exercício Físico 3. Neoplasias
prostáticas 4. Antígeno prostático específico I. Koff, Walter José.
Título.

NLM: WS 280

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

“O começo do homem está no coração de sua mãe.”

Papa João Paulo II

DEDICATÓRIA:

À minha amada mãe, Shirley, minha maior inspiradora neste trabalho que nasceu para seus filhos e emprestou-me coragem para jamais desistir.

Aos meus irmãos Denise, Karin, Marcos, Hellen e Anne que tanto me orgulham e que constantemente aprendo, cada um com sua própria maneira de ser: Somos como dedos de uma mão.

Ao meu pai, Geraldo, referência de ponderação e trabalho.

À minha querida namorada e companheira Raquel que me empresta doação, carinho e paixão.

À minha sogra Neila, incrivelmente sempre disposta e transpirando bom-humor.

Meus cunhados Pedro, Ronei, Adriana, Andressa, Jean, pela profunda amizade em todos os momentos.

Meus sobrinhos, que me recordam todos os dias das coisas mais simples e belas da vida.

Aos meus colegas-irmãos de consultório, Alexandre Gorziza e Giorgio Rabolini.

Ao Professor Dr. Walter J Koff, Minha grande referência de urologista pela confiança depositada e amor à Medicina.

AGRADECIMENTOS:

Este trabalho só foi possível graças ao esforço e dedicação de pessoas especiais:

Ao Professor Dr. Álvaro R Oliveira, da EsEF, pela incomparável capacidade e conhecimento na área de Fisiologia do Esporte.

À Daniela Bumaguin, departamento de estatística do Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela simpatia constante, enorme paciência e empenho essenciais na elaboração do estudo.

Aos Drs. Tiago Rosito e Marcos D Ferreira, sempre dispostos e disponíveis, emprestando valiosas contribuições na organização das idéias.

Ao Dr Wolfgang William S Aguiar, pelo empenho e capacidade ímpar, além do árduo trabalho de auxílio na execução do projeto de pesquisa.

À Dra. Daniele W Duarte, pela disponibilidade, alegria para trabalhar e cuidado com as difíceis particularidades operacionais do trabalho.

À Dra. Cátia Severo, a cardiologista que comigo dirigiu os testes cardiopulmonares, sempre dedicada e amiga.

Ao Dr. Ricardo Stein, que generosamente e gentilmente abriu-me as portas do serviço de Métodos Não-Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos técnicos de enfermagem e funcionários do Setor de Métodos Não-Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela ótima receptividade.

Ao Laboratório de Pesquisa Clínica, em especial à Dra. Carmem Pilla, pela seriedade na condução do laboratório.

Aos meus colegas e professores do mestrado, que me auxiliaram a sedimentar conhecimento e autocrítica.

Aos professores e contratados do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: sempre amigos e professores.

À secretária Norma da Silva, pela dedicação e presteza.

A todos meus amigos, em especial Marcelo Muttes, Lúcia Sales, Ariel Pereira e Fermin Ramirez, sempre incondicionalmente ao meu lado.

Ao essencial apoio do FIPE e CAPES, materializando nossas idéias.

Doutorandos e acadêmicos da UFRGS, que me auxiliaram na coleta de material de estudo.

ÍNDICE:

| | |
|--|----|
| DEDICATÓRIA: | 5 |
| AGRADECIMENTOS:..... | 6 |
| LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS: | 10 |
| INTRODUÇÃO..... | 14 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 15 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 16 |
| 2.1 Incidência do Câncer da Próstata..... | 17 |
| 2.1.1 Etiologia..... | 18 |
| 2.1.2 Prevenção..... | 19 |
| 2.1.3 Impacto da doença | 19 |
| 2.2 O Antígeno Prostático Específico (PSA) | 20 |
| 2.2.1 Formas do PSA | 21 |
| 2.2.2 Variabilidade dos níveis de PSA..... | 23 |
| 2.2.3 Mensuração do PSA..... | 24 |
| 2.3 A Atividade Física | 25 |
| 2.3.1 Regulação cardiocirculatória | 26 |
| 2.3.2 Consumo de Oxigênio | 26 |
| 2.3.3 Treinamento e Sedentarismo..... | 27 |
| 2.3.4 Atividade Física e a próstata | 28 |
| 3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO: | 32 |
| 4. OBJETIVOS..... | 44 |
| 5. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS | 45 |
| 6. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS | 61 |
| 7. Anexos..... | 81 |

| | |
|---|----|
| 7.1 Gráficos | 81 |
| 7.2 Termo de Consentimento Informado..... | 89 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS:

PSA Prostate-specific antigen, Antígeno Prostático Específico

CaP Câncer de Próstata

ACS American Cancer Society

IGF-1 Insulin-like Growth Factor-I

SHBG Sex Hormone Binding Globulin (Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais)

IMC Índice de Massa Corpórea

BCO breast cancer one

BCT breast cancer two

PCPT Prostate Cancer Prevention Trial

NCI National Cancer Institute, Instituto Estadunidense do Câncer

SELECT Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial

PAP Prostate Acid Phosphatase (Fosfatase Ácida Prostática)

hK human Kallikrein, calicreína humana

f.t⁻¹PSA free-to-total PSA, razão PSA livre e PSA total

fPSA PSA fração livre

tPSA PSA total

cPSA PSA complexado, PSA ligado à alfa-1-quimiotripsina

ng.mL⁻¹ nanogramas por mililitro

mg.mL⁻¹ miligramas por mililitro

CV coeficiente de variabilidade

ACSTM Automate Chemiluminescence System Theophylline Tumor Marker assay

AIA-TOSOH Antibodies immunoassay by TOSOH Medics

ECLIA electrochemiluminescence immunoassay, eletroquimioluminescência imunoensaio

NO Óxido Nítrico, monóxido de nitrogênio, monóxido de azoto

ADH Hormônio Antidiurético

ACTH Hormônio adrenocorticotrófico

GH Hormônio do crescimento

DC Débito Cardíaco

FC Frequência Cardíaca

VO₂ Consumo/ Volume de oxigênio inspirado

VO_{2máx} Consumo Máximo de oxigênio

VO_{2pico} Consumo Máximo de oxigênio considerado pelo Volume de oxigênio de Pico registrado pelo equipamento

VCO₂ Índice/ Volume de gás carbônico eliminado

VCO_{2pico} Volume máximo de gás carbônico eliminado

r Quociente VCO₂ sobre VO₂

IMC Índice de Massa Corpórea: Massa corpórea em kg dividida pela superfície corpórea em m²

RR Risco Relativo

PEPI Computer's Programs for Epidemiological Analysis (Programa de computador para análise epidemiológica)

SPSS Statistical Package for the Social Sciences (Software analítico de dados)

HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ASAP Atypical Small Acinar Proliferation (Proliferação Atípica de Pequenos Ácidos)

PIN Prostate Intraepithelial Neoplasia (Neoplasia Intra-epitelial de Próstata)

rpm Rotações por minuto

tPSAT0 PSA total prévio, que serviu para seleção dos pacientes.

tPSAT1 PSA total inicial, mensurado imediatamente antes do teste

tPSAT2 PSA total no segundo momento, 60 minutos após o teste.

tPSAT3 PSA total no terceiro momento, 24 horas após o teste.

fPSAT1 PSA livre inicial, mensurado imediatamente antes do teste

fPSAT2 PSA livre no segundo momento, 60 minutos após o teste.

fPSAT3 PSA livre no terceiro momento, 24 horas após o teste.

Bx Biópsias prostáticas realizadas por via trans-retal

IDADE-60 Faixa etária estratificada, com corte em 60 anos

VOLPROST-40 Volume prostático estratificado, com corte em 40 cm³

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O Câncer de Próstata (CaP) é a neoplasia maligna não-cutânea mais comum do homem ocidental, tendo no antígeno prostático específico (PSA) imprescindível ferramenta para diagnóstico precoce e estratificação de risco. Não sendo um marcador câncer-específico, processos benignos e fisiológicos têm efeitos na concentração sérica do PSA. Buscando aumentar sua especificidade, a comunidade científica tem valorizado as isoformas e a cinética do PSA, assim como seu comportamento biológico face às diversas situações do dia-a-dia.

O efeito da atividade física sobre o PSA é controverso. Enquanto a maioria dos modelos não constata alteração significativa nos níveis de PSA e suas isoformas após atividade física, alguns demonstraram que o PSA pode registrar elevação média de até três vezes os valores-base notadamente nos indivíduos mais velhos e com PSA basais elevados. Linhas de evidências atribuem à reação de estresse oxidativo exercício-induzida importante papel na vasodilatação causada pelo treinamento físico, o que contribuiria com o enfraquecimento da barreira prostática e conseqüente vazão de PSA à corrente sanguínea.

Um melhor entendimento dos efeitos da atividade física sobre a cinética do PSA poderia propiciar uma redução da indicação indevida de biopsias prostáticas baseadas em elevações espúrias do PSA induzidas pelo próprio exercício. Podemos assim supor que, baseados nesta premissa, a simples recomendação de realizar dosagem do PSA respeitando intervalos sem atividade física bastaria como medida para aumento da especificidade do teste.

2. REVISÃO DA LITERATURA

O Antígeno Prostático Específico (PSA) tem, nos últimos quinze anos, revolucionado todos os aspectos do manejo do Câncer de Próstata (CaP), sendo ferramenta indispensável

na uro-oncologia. Possibilitando diagnóstico mais precoce assim como estratificação de risco conjuntamente ao toque retal, grau tumoral e achados de exames de imagem, os níveis séricos de PSA são igualmente úteis no monitoramento de pacientes e seguimento de tratamento. Contudo, a redução do valor de corte do PSA que vem ocorrendo nos últimos anos tem levado a comunidade científica a buscar formas de melhorar o teste, tentando aumentar sua especificidade (1). Ganham importância as isoformas e a cinética do PSA assim como crescem em interesse o entendimento do comportamento biológico do antígeno prostático específico face às diversas situações do dia-a-dia (2, 3).

2.1 Incidência do Câncer da Próstata

O câncer é uma doença que acomete mais os indivíduos à medida que a idade avança, sendo, juntamente com as causas cardiovasculares, responsável pelo maior número de óbitos a partir dos cinquenta anos (4). Além da grande ocorrência na população masculina, o câncer da próstata é o mais diagnosticado nos Estados Unidos, segundo a American Cancer Society, e o segundo que mais mata, ultrapassando o colo-retal e atrás apenas do câncer de pulmão (5), em que pese o comportamento variável da neoplasia maligna prostática e os crescentes avanços no diagnóstico e tratamento. Enquanto a maioria dos cânceres atinge um pico em determinada faixa etária, o câncer de próstata continua a aumentar com o envelhecimento (6).

A incidência do CaP nas necropsias é semelhante nas diversas partes do mundo, por outro lado a incidência da doença como entidade clínica difere enormemente, seguindo uma distribuição geográfica e étnica peculiar. As maiores taxas encontram-se nos Estados Unidos e nos países nórdicos europeus, em especial na Suécia. Entre os estadunidenses, a incidência na população negra (african-americans) é consideravelmente maior (7). Estudos têm apontado que 13% dos indivíduos masculinos nascidos em regiões de maior incidência

desenvolverão câncer de próstata clinicamente significativo e 4% sucumbirão da doença (8, 9). No Brasil, como na maior parte da América do Sul, temos uma incidência intermediária. Entretanto, a região sul do Brasil, em especial o Rio Grande do Sul e a capital gaúcha, Porto Alegre, apresenta incidência e taxas de mortalidade do câncer prostático comparáveis às regiões que concentram os maiores números de casos no mundo (10).

2.1.1 Etiologia

Muitos fatores têm sido relacionados à gênese do câncer prostático como o envelhecimento, a hereditariedade, fatores hormonais, ambientais e mesmo infecciosos. No entanto, sua etiologia permanece desconhecida.

O impacto da alimentação como protetor ou facilitador identificou prováveis responsáveis. Parece que dieta rica em gordura animal é favorecedora para a progressão ou surgimento da doença. Ao contrário de outros cânceres, como o de mama, pâncreas, cólon e endométrio, vários estudos não mostraram associação com a obesidade, contudo é conhecida a prevalência maior de formas mais agressivas em obesos, conduzindo pesquisas a relacionar potenciais fatores biológicos ligados à obesidade, como Insulin-like growth factor-I (IGF-1) (11), leptina e insulina, SHBG e outros (12). Como protetoras, dietas ricas em selênio, flavonóides e licopenos têm sido relacionadas. O Índice de Massa Corpórea (IMC) é considerado um fraco e não-estatisticamente significativo fator para o CaP, ainda que exista relação com a idade e história familiar de câncer de próstata (9, 13, 14).

Dentre os fatores em investigação, a hereditariedade é o mais importante até o momento, embora corresponda a menos de 9% dos casos. Define-se hereditariedade quando há ocorrência de três ou mais casos em uma família ou dois casos em que a doença

surgiu antes dos cinquenta e cinco anos de idade. Ao contrário do câncer de mama, onde temos o breast cancer one (BRCA-1) e breast cancer two (BRCA-2), ainda não dispomos de testes genéticos para identificação dos indivíduos de risco (13).

2.1.2 Prevenção

Foi conduzido estudo randomizado prospectivo placebo-controlado denominado Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) para verificar se a droga finasterida, fármaco bloqueador da enzima 5-alfa-redutase tipo 1, poderia reduzir a incidência de câncer de próstata em homens com mais de cinquenta e cinco anos de idade. A enzima transforma a testosterona em di-hidrotestosterona, conhecida por promover o crescimento das células prostáticas. Foram arrolados 18.882 homens em mais de três anos. Constataram-se 25% menos casos de cânceres no grupo que recebeu a finasterida, todavia casos de alto grau de *Gleason* foram mais freqüentes. Cruzando os dados dos desfechos do Estudo PCPT com estimativas de desenvolvimento de câncer pelo National Cancer Institute (NCI)'s Cancer Surveillance Program, tem-se recomendado a quimioprofilaxia com 5mg de finasterida por dia na população de maior risco (15, 16).

Outros estudos estão sendo conduzidos para verificar o papel de agentes antioxidantes tais como o selênio e a vitamina E como protetores. O maior deles, o Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) recruta homens em vários países da América do Norte e Central (15).

2.1.3 Impacto da doença

O comportamento biológico do câncer de próstata é bastante variável, justificando divergências no que dizem respeito vantagens do diagnóstico e tratamento precoces (17) e seu impacto sobre a sobrevida (17, 18). É conhecido que apesar de altamente prevalente na

população masculina após os sessenta e cinco anos, paradoxalmente a mortalidade verificada pelo NCI nesta população é de 226 por 100.000 (19). Por outro lado, há apresentações tão agressivas da doença que ainda hoje não conseguimos acrescentar sobrevida, mesmo com todas as modalidades terapêuticas disponíveis (2, 5, 20). A tendência é atual é que não se justificam campanhas de rastreamento em massa (21), muito embora a detecção precoce ainda permaneça como a principal alternativa para oferecer a cura do câncer da próstata.

2.2 O Antígeno Prostático Específico (PSA)

Uma vez demonstrada a antigenicidade dos tecidos prostáticos humanos (22), vários investigadores, de maneira independente, conduziram à identificação e caracterização dos antígenos e seus epítomos na próstata e sêmen. Dois antígenos se destacaram, o prostate-specific antigen (PSA) e a prostate acid phosphatase (PAP). Descoberta em 1938, a fosfatase ácida prostática (PAP) foi logo empregada como marcador altamente específico do câncer prostático. Em 1970, Richard J. Ablin *et al.* detectaram e isolaram o antígeno prostático específico (PSA) no tecido prostático (23), substância igualmente identificada um ano mais tarde por Hara *et al.* no fluido seminal. Referida como gama-seminoproteína, encontrou aplicabilidade na identificação seminal de vítimas de estupro (24). Somente nove anos mais tarde, em 1979, já em meio ao reconhecimento das limitações da PAP como marcador do câncer da próstata, Wang *et al.* logrou sucesso em purificar uma glicoproteína (25) constituída por cadeia única de 240 aminoácidos e peso molecular de cerca de 33 a 34 quilodaltons (24). Sua estrutura primária exibia similaridade com proteases séricas da família das calicreínas, sendo demonstrada sua participação na liquefação do sêmen que segue a ejaculação. Era a hK3 ou PSA, que já em 1980 era identificada e mensurada no soro por Kuriyama *et al.* (26).

Finalmente, foi com Stamey *et al.*, em 1987, que o PSA surgiu para como o conhecemos hoje, um marcador tumoral (27).

Presentemente, o PSA já não exhibe a acurácia de outrora. Novos marcadores estão sendo buscados. Por outro lado, permanece essencial na avaliação do estado de saúde do homem acima dos cinquenta anos (28). Preconizada por parte da comunidade científica mundial (29), a simples redução dos valores de referência do tPSA não parece atenuar o problema, uma vez que submeteria um número muito grande de indivíduos a biópsias desnecessárias da próstata, acrescentando condições mórbidas (30).

2.2.1 Formas do PSA

O PSA está presente no sêmen em concentrações que variam de 0,5 a 4mg.mL⁻¹, muitas vezes àquelas encontradas no soro (31, 32). Enquanto no ejaculado o PSA está na sua forma ativa, livre, no sangue está geralmente unido a proteínas carreadoras, formando um complexo (cPSA) (32). A maior parte do PSA sérico é ligada à alfa-1-quimiotripsina, uma pequena parte está em sua forma livre similar à encontrada no esperma, todavia proteoliticamente inativa, e uma outra unida à alfa-2-macroglobulina, forma não identificável e não mensurável em razão da falta de disponibilidade de epítomos para a união com anticorpos.

Para melhorar a especificidade do teste do PSA, sobretudo quando os níveis são inferiores a 10 ng.mL⁻¹ (33), recorre-se à dosagem das diferentes isoformas moleculares de PSA no soro (34), o PSA livre (fPSA) (34), predominante no sêmen e que corresponde a cerca de 30% do PSA sérico detectado, e o PSA complexado (cPSA), ligado à alfa-1-quimiotripsina (aproximadamente 70% do PSA total mensurado no soro) (34). Menor porção do PSA ligada a globulinas, não é identificada (12, 35). Muito ainda há a ser compreendido

sobre as combinações do PSA às proteínas ou onde ocorrem. Há suposições que a alfa-1-quimiotripsina esteja presente no epitélio prostático ou no transformado, mas não na hiperplasia prostática (36); as ligações ocorreriam dentro da próstata (24, 37).

O PSA é produzido pelas células colunares epiteliais luminares prostáticas benignas e de parte das células malignas, circundadas por células basais, envolvidas por membrana basal. Ao redor, um estroma constituído de músculo liso e fibroblastos. Intimamente relacionado ao estroma, estão os capilares sangüíneos com suas membranas basais e células endoteliais. É necessário que o PSA atravesse todas estas barreiras para atingir a corrente sangüínea (24, 32, 38). Situações patológicas ou fisiológicas como processos inflamatórios, neoplásicos e metabólicos podem interferir na integridade ou na permeabilidade destas barreiras ao PSA (3, 38) e suas isoformas (39, 40).

No sangue, a fração livre do PSA é rapidamente removida, provavelmente por filtração glomerular, com uma meia-vida média de 1,5h (1,2-2,6). Em contraste, a forma complexada tem uma meia-vida bem mais longa, cerca de 3 dias (2,2-4,5), possivelmente relacionada ao metabolismo hepático (35, 40, 41). Logo, a meia-vida média do PSA total (tPSA) é de aproximadamente 2,6 dias (37).

A relação das concentrações séricas da fração livre com a do tPSA difere nos indivíduos com ou sem câncer de próstata, sendo mais elevada nos homens sem a malignidade (42). Então, estabeleceu-se um índice PSA livre/total (f.t⁻¹PSA) a fim de melhorar o valor preditivo (36, 42) do PSA, com ponto de corte de 0,15 (34, 43), sobretudo nos indivíduos com PSA total superior a 4ng.mL⁻¹ (34, 44). O valor corresponderia ao 95º. percentil (45). No Brasil, pontos de corte entre 0,11(46) e 0,16 (47) parecem ser mais preditivos de câncer ou benignidade, dependendo do desejo de aumentar a sensibilidade ou a especificidade do teste (48). O índice poderia evitar 30 a 63% (49) das biópsias negativas

e aumentar a sensibilidade de detecção do câncer de próstata para 90% nos homens com níveis de PSA entre 4 e 10ng.mL⁻¹ (3, 44, 50).

2.2.2 Variabilidade dos níveis de PSA

Há doenças e situações clínicas relacionadas à elevação ou redução nos níveis séricos do PSA (51). Não sendo câncer-específico, é conhecido o efeito de moléstias benignas como a hiperplasia prostática, prostatite e o infarto prostático em gerar aumento nos níveis de PSA (52). Imobilização prolongada diminui o PSA, enquanto atividades físicas poderiam causar elevação (3, 12, 36, 41, 53). Da mesma maneira, manipulação excessiva da próstata como na uretrocistoscopia, ressecções transuretrais, biópsias da glândula e ultra-som trans-retal (54), ciclismo (55), massagem prostática e toque retal podem provocar aumento do PSA (37, 38, 53, 56). Outro ponto importante diz respeito à flutuação fisiológica do PSA (57). Estudos têm mostrado coeficiente de variabilidade (CV) de 7,5 a 23,5% como fisiológicos, (58) levando-se em conta 3 a 8% interensaios e oscilações biológicas de cerca de 13% intra-indivíduos, observadas nas repetições do exame duas a três semanas após a primeira amostra (mesmo paciente, diferente soro) (57). Mais baixas concentrações séricas de PSA freqüentemente registram maior alteração (3, 35, 59). Substâncias ou fatores que influenciam o eixo hipotálamo-pituitário-gonadal têm ação importante sobre os níveis séricos de PSA, de controle androgênico, assim como o epitélio prostático. A administração de inibidores da enzima 5-alfa-redutase, por exemplo, é associada à diminuição de aproximadamente 50% no PSA sérico. Atividade sexual pode elevar os níveis de PSA (51, 60): Tchetgen *et al.* (61) demonstrou acréscimo do PSA cerca de uma hora após a ejaculação (62), retornando aos níveis basais (63) em aproximadamente 24h (64). Investigadores recomendam efetuar mais de duas aferições (59) para controlar as flutuações não-patológicas (65).

2.2.3 Mensuração do PSA

A fim de detectar o PSA na circulação sistêmica deve ser utilizado método analítico sensível, periodicamente recalibrado e de baixa variabilidade (dados pelo CV e desvio padrão nas amostras). Os diferentes tipos de ensaios enzimáticos devem ser equimolares com o PSA total, não sendo comparáveis uns aos outros (3). A significativa variação entre os diferentes fabricantes deve-se em grande parte à especificidade dos anticorpos monoclonais utilizados e, em menor parte, à composição e valores assinalados do calibrador, ao diluente, e ao modelo imunoenzimático desenhado (66). Entre os vários testes validados, a mais vasta experiência é do método imuno-radiométrico *Tandem-R®Hybritech Inc.*, utilizando anticorpos monoclonais murinos unidos em “sanduíche”, de modo não-competitivo, capazes de identificar o PSA complexado à alfa-1-quimiotripsina e frações livres. A maioria dos estudos históricos de especificidade e sensibilidade do PSA é baseada neste método de aferição. Mais recentemente o *Bayer Immuno 1™ PSA Assay (Bayer Corporation)* utiliza anticorpos monoclonais e policlonais igualmente em sanduíche, separados magneticamente. O *IMx® PSA Assay (Abbott Laboratories)* utiliza a técnica de micropartículas enzima-imunoensaio sob analisador Abbott IMx. O *PSA-2 Assay* é um método totalmente automatizado que emprega a mesma técnica em sanduíche de anticorpos monoclonais e policlonais, sobre uma plataforma *ACSTM: 180 system (Ciba Corning Diagnostics)*. O *TOSOH AIA (Tosoh Medics)* serve-se da tecnologia eletromagnética-imunoenzimática com dois anticorpos monoclonais (52). Ensaios baseados no sanduíche monoclonal-monoclonal são geralmente equimolares às frações livre e complexadas do PSA, onde formatos monoclonais-policlonais tendem a revelar amostras contendo maiores proporções de fPSA (52, 66, 67). Portanto, valores podem diferir entre os processos pois os anticorpos diferem na identificação das várias isoformas de PSA. A meta de standardização dos diferentes métodos caminha no sentido da análise equimolar de todas as isoformas do PSA. Os

fabricantes têm desenvolvido novas gerações de exames que mensuram automaticamente e individualmente as formas do PSA, mais precisos na determinação das isoformas e índice f.t¹PSA (52). A eletroquimioluminescência imunoensaio (ECLIA) está entre os novos testes, desenvolvido sobre analisador *Roche Elecsys® 1010 ou 2010 (University of Iowa Health Care)*.

2.3 A Atividade Física

A partir do momento que o exercício inicia, mudanças cardiocirculatórias vão acontecendo, começando no diencéfalo. A hipóxia gera vasodilatação por liberação de óxido nítrico (NO), bradicininas e hormônio antidiurético (ADH). A visão ou consciência de resposta à exigência física desencadeia uma série de reações nervosas e hormonais, mobilizando recursos para incrementar o desempenho, a reação de estresse (36). Ocorre ativação simpático-adrenal, aumentando a frequência cardíaca e o débito cardíaco. Estimulação alfa-adrenérgica gera vasoconstricção gástrica, intestinal e cutânea. Lipólise e Glicogenólise são estimuladas, até a exaustão. Inibição alfa-adrenérgica reduz a liberação de insulina. O Glucagon sérico, à proporção que a intensidade do exercício aumenta, começa a subir. O cortisol tem padrão circadiano, sendo mais baixo entre as 0 e 4 horas, aumentando rapidamente pela manhã. O estresse perturba este padrão, estimulando a liberação de ACTH, GH, aldosterona e cortisóis para tornar as células musculares mais reativas à adrenalina. O exercício produz enorme efeito sobre o turnover das proteínas (68). A síntese protéica diminui nas duas a oito horas que seguem o exercício agudo, após o quê a taxa aumenta acima dos valores basais normais (Virus, 1994) (68, 69). O controle da síntese protéica possivelmente ocorre em diferentes sítios, dependendo do estágio de treinamento e do tecido (70). Acredita-se que tal mecanismo é regulado por ação de glicocorticóides e pelos baixos níveis de insulina (71). Condições ambientais, como exposições contínuas ou

repetidas ao calor e possivelmente ao frio, fadiga e bebidas alcoólicas influenciam na resposta ao estresse e requerem auto-ajuste na maioria dos seres vivos. A completa aclimatação pode levar 14 dias (12).

2.3.1 Regulação cardiocirculatória

A atividade física reduz o fluxo sangüíneo para a pele, rins e vísceras, desviando $2,2\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ para os músculos ativos, aumentando $0,5\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ o consumo de oxigênio (O_2) sem que haja elevação adicional do débito cardíaco (Rowell, 1993). A redução do fluxo sangüíneo esplâncnico e renal relaciona-se mais estreitamente com a taxa de consumo máximo de O_2 que com a taxa de consumo absoluta de O_2 . Com o aumento do consumo, ocorre elevação linear do débito cardíaco (DC). Em repouso o DC oscila entre $4,5\text{-}6\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, dependendo da área corporal: na atividade física aumenta para $18\text{-}23\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ com um consumo de O_2 de $3\text{-}3,5\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. Em atletas de resistência, de elite, registram-se valores tão altos quanto $42\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, sob consumo de O_2 de $6,2\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. A capacidade de transportar O_2 depende de fatores hereditários e de treinamento. Pela redistribuição do fluxo de sangue durante o exercício as fibras musculares receberão 80-85% do DC, contra os 15% que recebem em repouso (68).

2.3.2 Consumo de Oxigênio

O consumo de O_2 (VO_2) ao exercício pode ser medido com precisão de $0,04\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. Em repouso, posição supina, o DC de $4\text{-}6\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ tem uma captação de 40-50 mL de O_2 para cada litro de sangue, num consumo total de $0,2\text{-}0,3\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. De pé o DC sofre redução de 1 L: o volume sistólico cai e a freqüência cardíaca aumenta. Com a atividade física, o DC aumenta proporcionalmente ao consumo de oxigênio, de modo não linear. O consumo cresce lentamente nos primeiros minutos de exercício até o equilíbrio, correspondente à

demanda tecidual. Então, nos primeiros 2-3 minutos de atividade ocorrerá déficit de O_2 , até a adaptação do DC, FC e ventilação pulmonar. Exercícios leves liberam a energia aerobicamente. Durante os mais intensos os processos anaeróbios devem suprir parte da energia ainda na fase inicial. O tipo de atividade influencia no consumo: corrida obtém gasto em média 6% mais alto que o ciclismo, em testes máximos (68).

O consumo máximo de O_2 ($VO_{2m\acute{a}x}$) é obtido em intensidades de exercício não necessariamente máximas. Ao atingir a potência aeróbia máxima, não há mais incremento do consumo mesmo com subseqüentes aumentos de intensidade do exercício, começando a ocorrer elevação na concentração de lactato sangüíneo, excedendo 8-9 mM, alcançando o limiar aeróbio. Conseqüentemente, a taxa de troca respiratória ou quociente respiratório (r) aproxima-se e ultrapassa 1. Cessada a atividade, inicia-se a fase de recuperação, onde o consumo de O_2 e metabolismo anaeróbio retornarão aos níveis basais: dividida em três fases – rápida, lenta e ultra-lenta – tem componente exponencial de cerca de 30 segundos, onde ocorrerá reposição aeróbia dos estoques de ATP e reabastecimento dos estoques de O_2 , fase de 15 a 60 minutos, com eliminação do lactato e aumento do consumo de O_2 , a leve elevação do metabolismo após o exercício intenso, com duração de cerca de 24h (fase ultra-lenta) (68).

2.3.3 Treinamento e Sedentarismo

Há diferenças na fisiologia dos indivíduos treinados e dos sedentários.

Em nível tecidual, o treinamento e o destreinamento afetam o corpo pelo deslocamento do equilíbrio entre quebra e substituição molecular, modificando o perfil metabólico e enzimático. Não se conhece as vias de sinalização da regulação deste equilíbrio. Christensen *et al* em 1931 observou que há aumento no consumo máximo de O₂ e redução da FC com o treinamento. Para manter este aumento e melhorar o desempenho a carga deve ser aumentada (68). A adaptação ao exercício em pessoas fisicamente bem treinadas pode, em tese, afetar a regulação do fluxo sanguíneo através da liberação de substâncias vasoativas, como o óxido nítrico. Apesar de não ser observada concentração plasmática maior de NO em atletas, a concentração de seus metabólitos, como nitratos e nitritos, é significativamente mais elevada nesta população (72). Sedentarismo é hoje definido como a realização de menos de 300 minutos de atividade física por semana, regularmente (68, 73).

2.3.4 Atividade Física e a próstata

Existem evidências que assinalam para uma redução no risco de câncer de mama e cólon com a atividade física na ordem de 40 a 50%. Por outro lado, carecem de consistência estudos correlacionando este fator a outras neoplasias malignas (74), embora alguns reportem ligação entre atividade física regular e diminuição da ocorrência de cânceres como de endométrio, pulmão e próstata (75, 76). Segundo os investigadores, a atividade física poderia reduzir 10 a 30% a incidência de câncer de próstata diagnosticado (77).

Um grande estudo de coorte realizado entre 1986 e 2000 com 46.786 homens de 40 a 75 anos correlacionou ingestão calórica, massa corpórea e atividade física para o desfecho câncer incidental de próstata. Os pesquisadores verificaram que não houve associação entre o consumo energético e a incidência de câncer prostático. Estratificando-se o índice de massa corpórea (IMC) com ponto de corte de 24 kg/m², observaram que mais câncer fatal

ou metastático incidia entre os mais magros e mais fisicamente ativos, mais jovens (com até 65 anos) ou com história familiar positiva para câncer de próstata. Estes achados sugeriam que o perfil metabólico deste grupo poderia favorecer uma produção maior de fatores de crescimento como o IGF-1 (78), hormônio parácrino produzido no fígado, mas também no estroma prostático normal e pelas células epiteliais tumorais, elevando o risco do câncer de próstata clinicamente importante (76-79). Entretanto, outro estudo prospectivo com 47.542 profissionais da área de saúde encontrou efeito protetor (RR=0,46) do esforço físico vigoroso sobre as apresentações mais agressivas do câncer de próstata (16), o que foi ratificado por Patel *et al.* em outro estudo de coorte (80).

Desde 1922 investigadores têm testado hipóteses da possível associação protetora da atividade física no câncer de próstata. Justificando esta relação inversa, vários mecanismos foram postulados. O exercício físico modularia os níveis de testosterona sanguínea, da função imunológica e reduziria os níveis séricos da fração livre de IGF-1. Enquanto a atividade física aeróbia aguda eleva níveis de testosterona, os níveis basais de testosterona total e livre estão mais baixos entre os treinados comparados aos sedentários. Outro mecanismo relaciona a inatividade física à obesidade e sobrepeso, condições que favoreceriam o aumento das frações livres de IGF-1 (70), implicadas no aumento do risco de câncer de próstata (11, 72, 77). Por fim, imediatamente após exercício, elevam-se os níveis de interleucina-1, interferons, fator de necrose tumoral alfa, aumentando a atividade linfocitária-T, que nos não-sedentários continuará mais atuante mesmo durante repouso. No entanto, revisão sistemática de 23 estudos multicêntricos pesquisando a associação de atividade física e câncer de próstata mostrou que os dados epidemiológicos são fracos e inconsistentes para apoiar esta tese (81).

O efeito da atividade física sobre o PSA é controverso. Enquanto a maioria dos modelos não constata alteração significativa nos níveis de PSA (82) e suas isoformas (81) após atividade física (83), alguns demonstraram que o PSA pode registrar elevação média (41, 84) de até três vezes os valores-base (85) notadamente nos indivíduos mais velhos e com PSA basais elevados (38).

Stamey verificou que a inatividade baixaria os níveis de PSA em média 18% após um dia de hospitalização (53). Clássica é a publicação de Rana e Chistholm relatando o caso de paciente de 70 anos com câncer de próstata e PSA de 3244 ng.mL⁻¹ e que ao descontinuar exercícios de bicicleta o PSA cai para 5,6ng.mL⁻¹ (27, 86).

Linhas de evidências atribuem à reação de estresse oxidativo exercício-induzida (87) importante papel na vasodilatação causada pelo treinamento físico (69), o que contribuiria com o enfraquecimento da barreira prostática e conseqüente vazão de PSA à corrente sanguínea. Esta reação, endotélio-dependente, é mediada pelo NO formado no endotélio vascular, derivado da reação bioquímica catalisada pela enzima NO synthase (88). Exercícios de alta intensidade, mesmo que por curto período, são capazes de aumentar a produção de NO e assim desencadear vasodilatação induzida pela acetilcolina. Do mesmo modo, são bem conhecidos os efeitos de prostaglandinas, bradicinina e do fator hiperpolarizante endotelial na vasodilatação ocasionada pela atividade física (40).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO:

1. Thompson IM *ea*. Analysis of PSA screening in healthy men reveals continuum of risk. JAMA. 2005 aug, 05 2005; 294(1):66-70.
2. Montironi R MR, Algaba F, Bostwick DG, Krongrad A. Prostate-specific antigen as a marker of prostate disease. Virchows Arch. [Review Article]. 2000;436:297-304.
3. Nixon RG LJ, Liedtke RJ, Batjer JD. Variation of free and total prostate-specific antigen levels: The effect on the percent free/total prostate-specific antigen. Arch Pathol Lab Med. 1997 Apr;121:385-91.
4. Culkin DJ AA. Localized Prostate Cancer: an update. Hospital Medicine 1997. p. 25-6, 9-36,45.

5. Stamey TA CM, McNeal JE *et al.* The Prostate Specific Antigen Era in the United States is Over for Prostate Cancer: What Happened in the Last 20 Years? *J Urol.* 2004;172(4, part 1 of 2):1297-302.
6. Presti J. Neoplasms of the prostate gland. 16th ed. McAninch ETJ, editor. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004.
7. Smith DS CG, Mager DE, Bullock AD, Catalona WJ. Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. *J Urol.* 1998;160(5):1734-8.
8. Lin DW. PSA for Screening, Diagnosis and Management of Prostate Cancer: A Comprehensive Update. 2005 [updated 2005 Oct 23; cited]; Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/517248_4.
9. Antunes AA FGdC, Aiello Filho D, Cury J, Srougi M. Analysis of the risk factors for incidental carcinoma of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clinics.* 2006 August 16;61(6):545-50.
10. Fonseca FP VD, Betti RC, Okawa CO. Serum Levels of Prostate-Specific Antigen in Patients screened for Prostate cancer. *Braz J Urol.* 2001 Jan-Feb;27(1):32-6.
11. Oliver SE GD, Donovan J, Peters TJ, Persad R, Gillatt D, Pearce A, Neal DE, Hamdy FC, Holly J Screen-detected prostate cancer and the insulin-like growth factor axis: results of a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 2004 Mar 1;108(6):887-92.
12. Tymchuk CN TS, Aronson WJ, Barnard RJ. Effects of diet and exercise on insulin, sex hormone-binding globulin, and prostate-specific antigen. *Nutr Cancer.* 1998;31(2):127-31.
13. Giovannucci E RE, Liu Y, Leitzmann, Wu K, Stampfer MJ, Willett WC. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals *J Natl Cancer Inst.* 2003 Aug 20;95(16):1240-4.

14. Chan M FS, Amling C. Epidemiology and natural history of prostate cancer. Dietary influences on prostate cancer progression. Annual Meeting of the American Urological Association; 2004 May 9; San Francisco (CA). 2004.
15. Thorpe JF JS, Marczylo TH *et al.* A review of phase III clinical trials of prostate cancer chemoprevention. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89:207-11.
16. Platz EA LM, Michaud DS, Willett WC, Giovannucci E. Interrelation of Energy Intake, Body Size, and Physical Activity with Prostate Cancer in a Large Prospective Cohort Study. *Cancer Res.* 2003 Dec 1;63(23):8542-8.
17. Cooperative Group for Diagnosis of Prostate Cancer. A multicenter study on the detection of prostate cancer by digital rectal examination and prostate –specific antigen in men with or without urinary symptoms. *Eur Urol.* 1997;32(2):133-9.
18. Catalona WJ SD, Ratliff TL, *et al.* Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Eng J Med.* 1991;324:1156-61.
19. Institute NC. State Cancer Profiles. 2004 [updated 2004 Dec 2007; cited]; Available from: <http://statecancerprofiles.cancer.gov/cgi-bin/deathrates/deathrates.pl?00&066&00&1&001&1&1&1>.
20. Weston R PN. New NHS guidelines for PSA testing in primary care. *Lancet.* [Practice Guidelines]. 2003 jan 4;361(9351):89-90.
21. Rodrigues-Netto N FU, Pompeo ACL, Bretas F , Sadi MV, Koff WJ, Clark O. Câncer de próstata localizado: Melhores evidências para decisão clínica. *International Braz J Urol.* [CoBEU - COMITÊ BRASILEIRO DE ESTUDOS EM URO-ONCOLOGIA, 5a. Reunião]. 2005 18 de fevereiro;31(3):64-79.
22. Flocks RH UV, Patel CA, Opitz JM. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. *J Urol.* 1960 Jul;84:134-43.

23. Ablin RJ SW, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil.* 1970 Aug;22(3):573-4.
24. Rao AR MH, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int.* 2007 Aug 30;[Epub ahead of print].
25. Wang MC VL, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. 1979. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 2):960-4; discussion 4-5.
26. Kuriyama M WM, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res ;(1).* 1980 Dec;40(12):4658-62.
27. Stamey TA YN, Hay AR, *et al.* Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med.* 1987;317:909-16.
28. Catalona WJ LS. The PSA era is not over for prostate cancer. *Eur Urol.* 2005 Oct;48(4):541-5.
29. Catalona WJ RC, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology.* 2000;55(6):791-5.
30. Welch HG *ea.* Lowering the current PSA threshold for recommending a prostate biopsy may subject millions of men to unnecessary, potentially harmful medical procedures. [Medical Studies/Trials]; 2005 [updated 2005 3rd Aug 2005; cited 97]; 1132-7]. Available from: <http://jncicancerspectrum.oupjournals.org/>.
31. Emami N DE. Human tissue kallikreins: a road under construction. *Clin Chim Acta.* 2007 May;381(1):78-84.
32. Clements JA WN, Myers SA, Dong Y. The tissue kallikrein family of serine proteases: functional roles in human disease and potential as clinical biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004;41(3):265-312.

33. Luderer AA CY, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK, *et al.* Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*. 1995 Aug;46(2):187-94.
34. Roddam AW DM, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, Rimmer J, Sturgeon C, White P, Allen NE. Use of Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoforms for the Detection of Prostate Cancer in Men with a PSA Level of 2-10 ng/mL: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol*. 2005 May 12 2005;48:386-99.
35. Souto CAV FG, Carvalhal GF, Barata HS, Souto JCS, Berger M. Marcadores Tumoriais e Câncer de Próstata. *Int Braz J Urol*. 2004;30(1):9-17.
36. Gion M MR, Barioli P, Barichello M, Zattoni F, Prayer-Galetti T, Plebani M, Aimò G, Terrone C, Manferrari F, Madeddu G, Caberlotto L, Fandella A, Pianon C, Vianello L. Percent free prostate-specific antigen in assessing the probability of prostate cancer under optimal analytical conditions. *Clin Chem*. 1998 Dec;44(12):2462-70.
37. Jaeger-Anzoch KM. O efeito do toque retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata [[dissertação de mestrado]]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.
38. Oremek GM SU. Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem*. 1996;42(5):691-5.
39. Ferreira MD KW, Winkelmann L, Burtet L, Piccinini P, Ribeiro GB, Leal A, Espinel J. Variability of Prostate-Specific Antigen in a 30-day Interval: Is the Kinetic Comparable to Annual Intervals? ; 2005 [updated 2005; cited]; Available from: www.uro-onco.com.br/temas/prostata/39.pdf

40. Goto C HY, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans: Role of Endothelium-Dependent Nitric Oxide and Oxidative Stress. *Circulation*. 2003 June 17, 2007;108:530-5.
41. Ulman C BG, Taneli F, Uyanik BS Recreational and master athletic activity does not affect free and total prostate-specific antigen levels but lowers the free-to-total prostate-specific antigen ratio. *J Int Med Res*. 2004 Nov-Dec;32(6):583-9.
42. Bangma CH KR, Blijenberg BG, Schroder FH. Free and total prostate-specific antigen in a screened population. *BJU Int*. 1997;79(5):756-62(7).
43. Miotto A Jr SM, Brito GA, Leite KM, Nesrallah AJ, Ortiz V. Value of various PSA parameters for diagnosing prostate cancer in men with normal digital rectal examination. *Int Braz J Urol*. 2004 Mar-Apr;30(2):109-13.
44. Kuriyama M KY, Arai Y, Maeda H, Egawa S, Koshiba K, Imai K, Yamanaka H Significance of Free to Total PSA Ratio in Men with Slightly Elevated Serum PSA Levels: A Cooperative Study. *Jpn J Clin Oncol*. 1998;28(11):661-5.
45. Oesterling JE JS, Klee GG, Petterson K, Piironen T, Abrahamson PA, *et al*. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol*. 1995;154:1090-5.
46. Rhoden EL RC, Mafessoni R, Gobbi D, Telöken C, Souto CAV. Free to total prostatic specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer *Braz J Urol*. 2001;27(5):454-60.
47. Rhoden EL RE, Riedner C, Telöken C, Souto CAV. Avaliação do valor da relação do antígeno prostático específico livre e total no diagnóstico do câncer de próstata. *Rev AMRIGS*. 2004 jul-set;48(3):158-61.

48. Carvalho GF. Diagnóstico do câncer de próstata em pacientes com dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) entre 4.1 e 10.0 ng/ml - estudo prospectivo de 115 pacientes [[Dissertação de Mestrado]]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997.
49. Mione R BP, Barichello M, Zattoni F, Prayer-Galetti T, Plebani M, Aimò G, Terrone C, Manferrari F, Madeddu G, Caberlotto L, Fandella A, Pianon C, Vianello L, Gion M. Prostate cancer probability after total PSA and percent free PSA determination. *Int J Biol Markers*. 1998 Apr-Jun;13(2):77-86.
50. Catalona WJ SD, Wolfert RL, *et al*. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*. 1995;274:1214-30.
51. Yavascaoglu I SV, Oktay B, *et al*. The effects of ejaculation on serum prostate-specific antigen. *Int Urol Nephrol*. 1998;30(1):53-8.
52. Cheli CD MM, Levine J, Zhou Z, Anderson PH, Bankson DD, Bock J, Bodin S, Eisen C, Senior M, Schwartz MK, Yeung KK, Allard WJ. Variation in the Quantitation of Prostate-specific Antigen in Reference Material: Differences in Commercial Immunoassays, . *Clin Chem*. 1998 Jul;44(7):1551-3.
53. Crawford ED 3rd MS, Safford HR, Capriola M. The Effect of Bicycle Riding on Serum Prostate Specific Antigen Levels. *J Urol*. 1996 Jul;156(1):103-5.
54. Yuan JJ CD, Petros JA, *et al*. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1992;147:810-4.
55. Swain RA MN, Ross D. The effect of long-distance cycling on the prostate-specific antigen level. *Arch Fam Med* 1997 sep-oct;6(5):500-2.
56. Collins GN MP, Wynn-Davies A, Brooman PJ, O'Reilly PH. The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific

antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J Urol*. 1997 May;157(5):1744-7.

57. Eastham JA RE, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Shatzin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. [original contribution]. 2003 May 28;289(20):2695-700.

58. Ferreira MD KW, Winkelmann L, Espinel J, Piccinini P , Brenner C , Lucas ET, Bischoff F Biological Variation of Prostate-Specific Antigen in a Screening Program for Early Detection of Prostate Cancer. *Journal [serial on the Internet]*. 2006 Date.

59. Prestigiacomo AF ST. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/mL range in male volunteers. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):1977-80.

60. Heidenreich A VR, Neubauer S, Wetsphal J, Engelmann UH, Moul JW. The influence of ejaculation on serum levels of prostate-specific antigen. *J Urol*. 1997 jan;157(1):209-11.

61. Tchetgen MB OJ. The role of prostate-specific antigen in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1995;22:333-44.

62. Herschman JD SD, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology*. 1997 Aug;50(2):239-43.

63. Stenner J HK, Mackenzie SH, Crawford ED. The effect of ejaculation on prostate-specific antigen in a prostate cancer-screening population. *Urology*. 1998 mar;51(3):455-9.

64. Kirkali Z KG, Esen A. Effect of ejaculation on prostate-specific antigen levels in normal men. *Eur Urol*. 1995;27(4):292-4.

65. Tchetgen MB OJ. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*. 1997 May;24(2):283-91.

66. Stephan C KM, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):59-64.
67. Sotelo RJ MK, Pérez LH, Novoa J, Carmona O, De Andrade R, Borges RE, Parada D, Loeb S, Catalona WJ. Assay standardization bias: different prostate cancer detection rates and clinical outcomes resulting from different assays for free and total prostate-specific antigen. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1143-6.
68. Astrand P-O DH, Rodahl K, Stromme SB. *Tratado de fisiologia do trabalho: bases fisiológicas do exercício*. 4ed. ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2006.
69. Schneider CD BJ, Ribeiro JL, Belló-Klein A, Oliveira AR. Oxidative stress after three different intensities of running. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2005;30(6):723-34.
70. Giovannucci E LM, Spiegelman D, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and prostate cancer in male health professionals. *Cancer Res*. 1998 Nov 15;58(22):5117-22.
71. Litvinova L VA. Effect of exercise and adrenal insufficiency on urea production in rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995;70(6):536-40.
72. Poveda JJ RA, Salas E, Cagigas ML, Lopez-Somoza C, Amado JA, Berrazueta JR. Contribution of nitric oxide to exercise-induced changes in healthy volunteers: effects of acute exercise and long-term physical training. *Eur J Clin Invest*. 1997 Nov;27(11):967-71.
73. Christensen EH. *Beiträge zur Physiologie schwerer körperlicher Arbeit, Die Körpertemperatur während und unmittelbar nach schwerer körperlicher Arbeit*. 1931a.
74. Twisk JW. Physical activity guidelines for children and adolescents: a critical review. *Sports Med*. 2001;31:617-27.

75. Giovannucci E LY, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med.* 2005 May 9;165(9):1005-10.
76. Norman A MT, Gridley G, Dosemeci M, Rydh B, Nyren O, Wolk A. Occupational physical activity and risk for prostate cancer in a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2002;86:70-5.
77. Friedenreich CM OM. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132:3456-64.
78. Renehan AG ZM, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004 Apr 24;363:1346–53.
79. Institute NC. Physical Activity and Cancer: Fact Sheet. 2004 [updated 2004 Mar 29; cited]; Available from: <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/PhysicalActivity>.
80. Patel AV RC, Jacobs EJ, Solomon L, Thun MJ, Calle EE. Recreational physical activity and risk of prostate cancer in a large cohort of U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):275-9.
81. Lee IM SH, Chen JJ, Paffenbarger RS Jr. Does Physical Activity Play a Role in the Prevention of Prostate Cancer? *Epidemiol Rev.* [Epidemiologic Reviews]. 2001 February 12;23(1):132-7.
82. Piironen T NM, Irjala K, Heinonen O, Lilja H, Lovgren T, Pettersson K Measurement of circulating forms of prostate-specific antigen in whole blood immediately after venipuncture: implications for point-of-care testing. *Clin Chem.* 2001 Apr;47(4):703-11.

83. Lippi G CA, Salvagno G, Schena F, Franchini M, Guidi G. Total and free PSA serum concentrations are not influenced by extensive physical exercise and bicycle riding. *Int J Sports Med.* 2005 2005/01/11;26(172):79-81.
84. Herrmann M SJ, Sand-Hill M, Kindermann W, Herrmann W Long-distance mountain biking does not disturb the measurement of total, free or complexed prostate-specific antigen in healthy men. *Clin Chem Lab Med.* 2004 Mar;42(3):347-9.
85. Kratz A LK, Siegel AJ, Sluss PM, Chun KY, Flood JG, Lee-Lewandrowski E. Effect of marathon running on total and free serum prostate-specific antigen concentrations. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Mar;127(3):345-8.
86. Leventhal EK RT, Morey AF, Rholle V. The effects of exercise and activity on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1993 sep;150(3):893-4.
87. Rana A CG. He sold his bike for a low prostate-specific antigen. *J Urol.* 1994;151:700.
88. McAllister RM LM. Vascular nitric oxide: effects of physical activity, importance for health. *Essays Biochem.* 2006;42:119-31.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Medir prospectivamente o efeito do exercício físico de alta intensidade sobre o tPSA e fPSA e sua relação com o tempo.

Como hipótese conceitual, o exercício físico eleva os níveis séricos de PSA. Como hipóteses operacionais, H0 aceita e H1 contraria a hipótese nula, ou seja, que o exercício físico não afeta o PSA sérico.

Nos objetivos secundários, dimensionar as alterações induzidas, identificando e isolando outras variáveis envolvidas, entre as quais: biométricas (idade, IMC, volume da próstata), cardiopulmonares (teste ergo-espirométrico) e positividade ou não das biópsias prostáticas para o adenocarcinoma usual.

5. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Physical activity and its effects on serum prostate specific antigen

Carlos D O Jaeger*, Walter J Koff, Karin M Jaeger-Anzolch, Marcos D Ferreira, Álvaro R Oliveira, Wolfgang W S Aguiar

Department of Urology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Escola de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

Abstract

Background: Aiming to improve prostate specific antigen (PSA) specificity, the scientific community has been searching for a better understanding of the biological and kinetics variations caused by daily activities. There is no agreement on the impact of the physical activity on sera PSA levels. We determined the effect of physical activity on total and free PSA in men with and without prostate cancer. Additionally, we assessed such aspects concerning age and prostate volume parameters.

Methods: We analyzed the maximum physical effort on the treadmill, ramp protocol, in 44 unfit men aged between 50 and 70 years, all of whom with total PSA (tPSA) values equal or over 4 ng.mL⁻¹ and previously submitted to trans-rectal prostatic biopsies: 22 men with non-treated prostatic cancer, and 22 men without prostate cancer. Free PSA (fPSA) and tPSA were obtained in three distinct moments: immediately before, one and 24 h after the physical activity protocol. All variables were statistically analyzed to compare PSA means and its percent variations ($\alpha = 0.05$).

Results: One hour following the maximum physical effort, both tPSA ($P = 0.036$) and fPSA sera levels ($P = 0.001$) increased, returning to the basal values approximately 24 h later. The difference was more evident in the oldest individuals (between 60 and 70 years) and in men without prostate cancer.

Conclusion: Increased PSA levels occurred after intense physical activity. This increase was more evident in the free PSA fraction. Elderly men and the group without prostate cancer presented greater alteration in PSA levels.

Author's keywords: prostate cancer; prostate specific antigen; physical activity; free PSA; biological variations; kinetics variations

Introduction

Prostate cancer is the most common malignant non-cutaneous neoplasia in the western world. Determination of the prostate specific antigen (PSA) remains the cornerstone tool to early diagnosis and follow-up of the disease (1). Since it is not a cancer-specific marker, it can be affected by physiologic fluctuations caused by habits and behavior (2). Trying to improving PSA specificity (3), a number of recent efforts have been directed toward

placing more importance to PSA Isoforms and their kinetics as well as their biological behavior in several everyday situations.

The effect of physical activity on PSA levels is controversial. While the vast majority of models does not detect significant variation in free PSA (fPSA) and total PSA (tPSA) under physical effort, some of these models have shown that PSA could increase three times, mainly in elderly men and in those with basal PSA levels higher than 4 ng.mL⁻¹.

There are some evidences that exercise-induced oxidative stress reaction could be implicated in PSA variation. This could be generated by vasodilatation caused by physical training, which might contribute to prostatic barrier weakness and consequent release of PSA in the blood stream.

Better understanding of physical activity effects on serum PSA kinetics could afford a reduction in unnecessary indications of prostate biopsies based on spurious elevation of PSA promoted by exercise. It is possible to suppose, over this premise, that a sole recommendation to measure serum PSA dosage (observing intervals with no physical exercises) is enough to improve PSA specificity.

Methods

The population analyzed in this longitudinal study consisted of 44 men aged 50 to 70 years, mean 63 years, with previous serum PSA equal to or higher than 4ng.mL⁻¹ (tPSAT0), submitted to trans-rectal oriented prostatic biopsies, where prostate volume was also assessed, at least 60 days before intervention (4). Men were divided in two groups: 22 men with and 22 without prostate cancer. A cardio-pulmonary trial (5) on treadmill was performed following the ramp protocol (5, 6). PSA dosage was measured at three moments: immediately before (T1), 1 h (T2) and 24 h (T3) after exercise. All blood samples were analyzed according to the ECLIA method in an automatic analyzer ELECSIS™ Roche 2010. Men with previous prostatic surgery or trans-urethral manipulation, documented PIN, ASAP,

urinary infection including prostatitis, and those using anti-androgens drugs were excluded. Similarly, men with expressive physical limitations were also disqualified.

The study was performed after approval by an institutional review board and written informed consent was obtained from each participant.

Sample calculation was carried out by PEPI for paired samples, using 0.5 as correlation coefficient in order to detect a 0.7-ng.mL^{-1} variation across means at the three distinct moments, T1, T2 and T3. A 1-ng.mL^{-1} standard deviation was used in each group for $\alpha=0.05$ and Power= 90%. Statistics analysis of variables was performed as follows. The categorical ones were presented as relative and absolute frequencies, for instance, prostate volume stratification (equal or less than 40 cc and higher than 40 cc). The continuous variables were presented not only as mean and standard deviation (SD), but also as median and confidence interval, according to the normality hypothesis. For example, the variable "age" was initially evaluated as a continuous variable, and subsequently as a categorical variable, considering individuals whose age was equal or under 60, or over 60 years of age.

The Student's t test was used to compare means, and the Mann-Whitney test was used when non-parametric analysis was required. All participants were asked to avoid sexual intercourse or foreplay and physical activity at least 3 days prior to intervention. Cardio-pulmonary trials were conducted in the afternoon, between 2 and 4 p.m., in a room with controlled temperature ($21\text{ }^{\circ}\text{C}$), nearly at sea level. The same staff conducted all steps of the test. Men had been booked in a random fashion. Maximal functional capacity was evaluated with an incremental cardiopulmonary exercise test on a treadmill (INBRAMED 10200, Porto Alegre, Brazil), using a ramp protocol, starting at a speed of $2.4\text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ and 2% slope, with 20 sec increments of speed (0.1 to $0.2\text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$) and 60 sec increments in slope (0.5% to 1.0%), to reach volitional fatigue at approximately 10 minutes. Twelve-lead electrocardiograph tracings were obtained every minute (Nihon Khoden Corp., Tokyo,

Japan). Blood pressure was measured every 2 minutes with a standard cuff sphygmomanometer. Metabolic and ventilatory variables were measured, during and after exercise, by 20 sec mean aliquots, by a computer-aided gas analyzer (Total Metabolic Analysis System, TEEM 100, Aero Sport, Ann Arbor, Michigan), previously validated (7). Peak oxygen uptake (VO_2 peak) was considered the highest value of VO_2 calculated in a period of the last 20 sec of exercise.

All data were processed using an SPSS program, version 15.0, to analyze several variables such as age, prostate volume, weight, BMI, VO_{2peak} , VCO_{2peak} , HR_{peak} and r quotient.

Results

The study population (44 men), divided in two groups, presented similar values of tPSAT0, age, and BMI. The only difference was observed in prostatic volume measured: 59.3 cc versus 35.4 cc, respectively in men without and with cancer ($P < 0.001$). All 22 men with prostate cancer presented prostatic adenocarcinoma Gleason score 6 or 7, with predominance of Gleason score 6 (81.8%). The cardiopulmonary parameters were comparable for HR_{peak} , VO_{2peak} , VCO_{2peak} and r quotient (table I).

Considering the results obtained for mean PSA dosage in the three different moments related to physical activity, we found no difference between men with or without cancer in tPSA and fPSA collected at T1, T2 and T3 (table I).

Table 1: characteristics of the sample

| Variable | All (n=44) Median (quartile 25-75) | Without cancer (n=22) Median (quartile 25-75) | With cancer (n=22) Median (quartile 25-75) | P value |
|---|--|--|---|----------------|
| Previous total PSA (tPSAT0) - ng.mL ⁻¹ | 7.53 (5.83-12.63) | 7.43 (6.35-12.12) | 7.59 (5.76-12.71) | 0.999 |
| Age – yr | 63 (58.00-66.75) | 63 (58.75-65.25) | 63.5 (57.75-68.25) | 0.549 |
| weight – kg | 80 (70.25-85.00) | 79 (70.75-85) | 80.5 (69.50-89.00) | 0.638 |
| BMI – kg.m2-1 | 27.2 (24.28-29.25) | 27.35 (24.43-29.43) | 26.95 (24.15-29.28) | 0.664 |
| Prostate volume - cc | 42.35 (29.70-59.45) | 59.3 (41.30-68.38) | 35.35 (23.30-42.98) | <0.001 |
| Cardiopulmonary parameters | Mean (SD) | Mean (SD) | Mean (SD) | |
| HR peak – bpm | 144 (18.464) | 140.14 (18.507) | 148.55 (17.848) | 0.133 |
| VO2peak - L.min ⁻¹ | 24.46 (5.86222) | 24.02 (7.14121) | 24.90 (4.35509) | 0.665 |
| rpeak | 1.02 (0.125320) | 0.99 (0.08717) | 1.06 (0.14875) | 0.072 |
| PSA in the 3 instants | Median (quartile 25-75) | Median (quartile 25-75) | Median(quartile 25-75) | |
| total PSA in time zero (tPSAT1) - ng.mL ⁻¹ | 7.17 (5.46-9.63) | 7.28 (4.66-9.72) | 6.85 (5.50-10.14) | 0.796 |
| total PSA 1h (tPSAT2) - ng.mL ⁻¹ | 7.39 (5.60-10.40) | 8.08 (5.25-9.93) | 6.73 (5.64-11.49) | 0.879 |
| total PSA 24 h (tPSAT3) - ng.mL ⁻¹ | 6.98 (5.16-9.41) | 7.50 (5.10-8.54) | 6.51 (5.04-12.12) | 0.907 |
| free PSA in time zero (fPSAT1) - ng.mL ⁻¹ | 1.18 (0.69-1.76) | 1.27 (0.79-1.78) | 0.96 (0.66-1.83) | 0.354 |
| free PSA 1 h (fPSAT2) - ng.mL ⁻¹ | 1.39 (0.73-2.31) | 1.43 (0.90-2.57) | 1.06 (0.68-2.22) | 0.236 |
| Free PSA 24 h (fPSAT3) - ng.mL ⁻¹ | 1.20 (0.68-1.69) | 1.22 (0.90-1.79) | 0.86 (0.63-1.72) | 0.372 |

Twenty-nine men (65.9%) were observed to have increased tPSA at T2: 13 men with (59%) and 16 without (72.7%) prostate cancer (PCa). Concerning fPSA, 34 men (77.3%) showed an elevation at T1: 19 with (86.4%) and 16 without (72.7%) PCa.

At T3, 24 h after physical activity, a reduction was observed in the values of tPSA and fPSA in 32 (72.7%) and 34 (75%) men, respectively.

The variability expressed in terms of percent coefficient of variation (PCV) demonstrated by univariate analysis, in its elevation arm, revealed significant variation in tPSA (P=0.036) and fPSA (P=0.001) means between T1 and T2. Likewise, a significant fall was perceived in the tPSA (P=0.04) and fPSA (P=0.03) means in the same 44 men, between T2 to T3. However, despite these findings and comparing men with and without PCa, only the non-cancer group demonstrated significant increase in fPSA (P=0.007) at the interval T1-T2. Similarly, in this

same group, a significant reduction was verified in tPSA ($P=0.021$) and fPSA ($P=0.011$) between T2 and T3 (figure I).

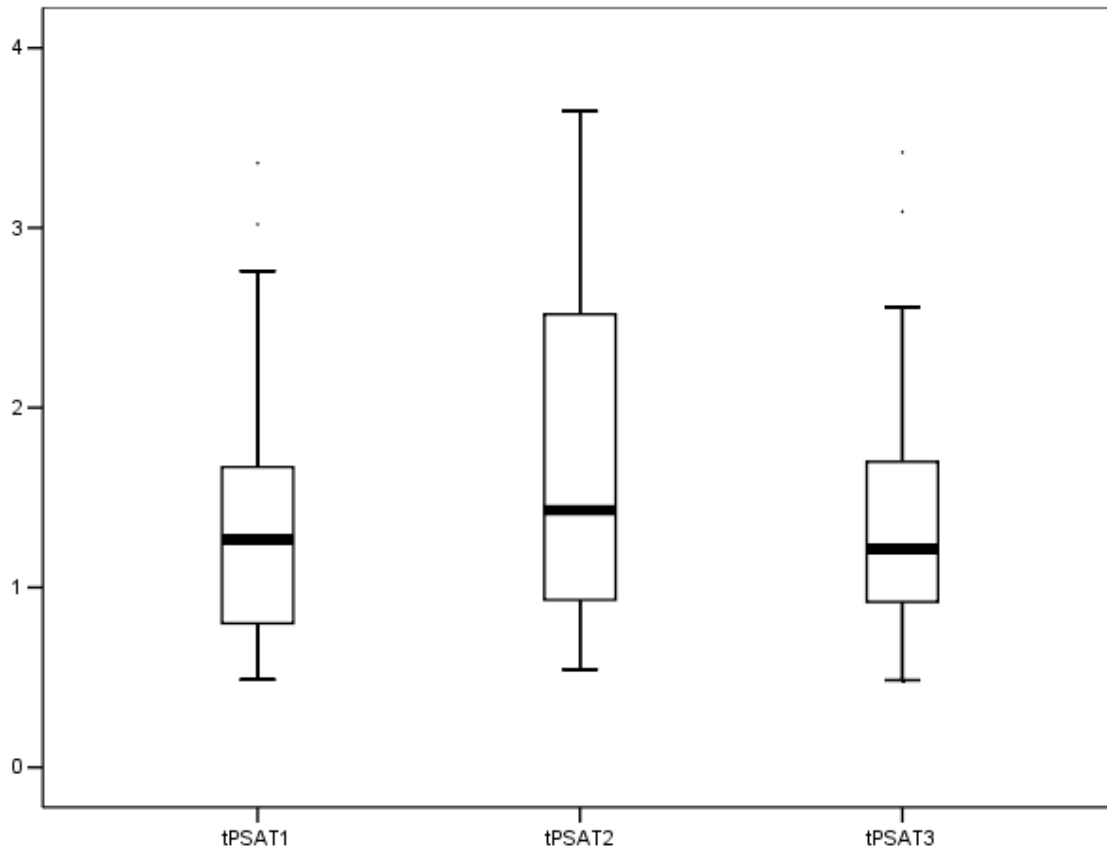


Figure I – Box plot of decimal values of free PSA (vertical line), sample collection of free PSA at time zero (fPSAT1), 1 h (fPSAT2) and 24 h (fPSAT3) after physical activity (horizontal lines). n=22 without CaP.

In men with prostate volume higher than 40 cc, the mean variation in fPSA was 0.27 ng.mL^{-1} in the interval T1-T2, whereas in men with lesser prostate volume the mean variation was 0.06 ng.mL^{-1} . The difference between those means was significant ($P=0.023$). On the other hand, tPSA variation was not significant between prostate volume subgroups (figure II).

Men older than 60 years of age demonstrated an increased mean fPSA variation, corresponding to 0.23 ng.mL^{-1} as compared to 0.06 ng.mL^{-1} for those under 60 years, considering the interval T1-T2 (figure III).

Percentage of change in total PSA

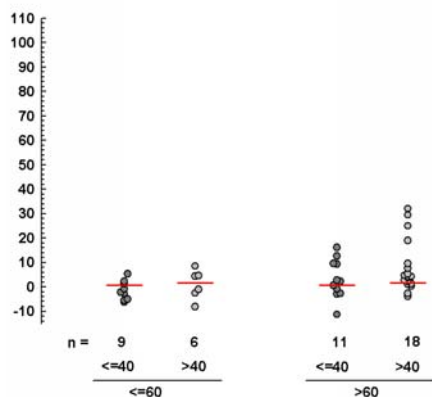


Figure I Dot-plot representing percentage variation of total PSA for each man according to a 60-year age cut-off and a 40-cc prostate volume cut-off.

Percentage of change in free PSA

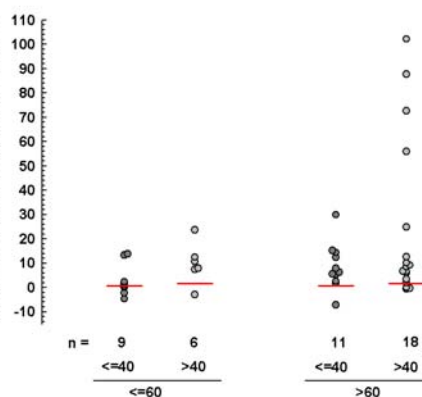


Figure II Dot-plot representing percentage variation of free PSA for each men according to 60-year age cut-off and a 40-cc prostate volume cut-off.

The multivariate analysis using tPSA variation as dependent variable in the interval T1-T2, and biopsy, age and prostate volume as independent variables, afforded to observe that age is significantly associated to this tPSA variation ($P=0.036$). Thus, it is possible to infer that a man over 60 years could show a rise (mean of 5.9%) in variation of tPSA of about 0.51 ng.mL^{-1} , 1 h after intense physical effort.

The ANOVA analysis (figure IV), revealed a difference in free-to-total PSA ratio throughout time ($P<0.001$) in the 44 men of the sample. Nevertheless, no statistic difference was observed in the variations between groups with and without PCa ($P=0.071$). It was found that standardized effect size was moderated ($d=0.61$) on the variations of free-to-total PSA ratio in the T1-T2 interval.

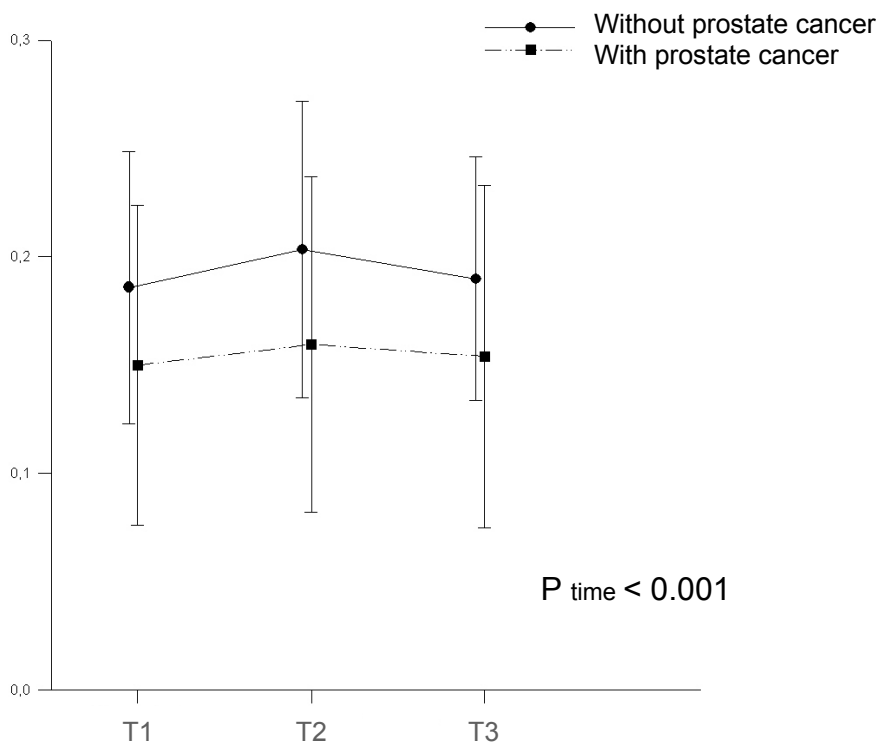


Figure III
 Index free/total PSA where T1 means sample collected before exercise and T2 and T3 represent 1 h and 24 after exercise, respectively. Dots mean value in men without prostate cancer while squares represent mean value in men with prostate cancer. "P time" represents P value comparing time of sample collection.

Discussion

Since 1987, when Stamey et al. reported that PSA serum levels could be affected by rest (8), many researchers have investigated the effect of physical activity on this marker. Yet, results have been restricted or inconsistent, and did not support the hypothesis.

Meanwhile, several publications have reported mechanical stress in the prostate or in the surrounding areas over the PSA levels. These studies utilized instrumentation through transurethral endoscopic procedures (urethrocytostomy, biopsies, and prostate resection), stimulation, perineal or trans-rectal manipulation (cycling, digital rectal examination and prostate massage) or prostatic stimulation (ejaculation), since it is under these conditions that it is possible to trigger PSA leakage into blood stream (4).

Nevertheless, most models that tried to establish the relationship between physical exercise and PSA pointed cycling as the physical activity to be performed, which could cause serum PSA to increase due to the direct impact of the seat on the perineum. On the other hand, for other sports (running, marathon, skiing), studies usually investigated young athletes with low PSA serum levels and whose free PSA dosage does not offer practical meaning or sense.(9-11) Conversely, our study has shown the impact of highly intense physical exercises, with no direct perineal compression, on non-athletes' free and total PSA levels, once training would modify the enzymatic-metabolic profile, possibly interfering in the effect. Results showing serum PSA elevation, mainly in its free portion, were expected.

The PSA serum concentration could increase due to prostate acinar production, to a higher natural micro-barrier permeability or even to kinetic changes identified in the molecules relation with excretion ways. The hypothesis of PSA production increase

by the prostate does not seem to be consistent, considering that acute physical activity initially reduces protein synthesis.

Even before starting physical activity, oxidative stress reactions mobilize resources to improve physical performance. Vasoactive substances are liberated into the blood, mainly stimulated by hypoxia and the need to rapidly increment the oxygen input to muscles. There is an important fast reduction in the glomerular filtration rate, which may affect fPSA half-life, and such condition remains until the slow recovery phase, 15 to 60 min after the activity is over. However, the most important effect caused by the physical activity is the oxidative stress reaction.

The oxidative stress reaction induced by exercises plays an important role in vasodilatation, which can cause prostate barrier weakening and consequent PSA leakage to the blood. Such reaction, mediated by the vascular endothelial nitric oxide (11), is triggered by highly intense physical activities, even for a short time. (10, 11) Effects from other microcirculation vasodilator substances, such as bradycinines, prostaglandins and endothelial hyperpolarization are added. The oxidative stress reaction seems to be the best model to explain PSA elevation and its decrease after 24 h, when the extra-slow recovery phase is completed and metabolism is reduced to its baseline level. (12) Due to a shorter half-life and possibly for having a metabolism that is mainly renal, the free PSA fractions are the most affected. The highest elevations registered in the elderly, already observed in other studies, (13, 14) do not seem to be related to the prostate volume or to prostate cancer prevalence in that group: the aging process possibly increments intraductal PSA permeability to intravascular PSA permeability.

In the most expressive study that detected PSA modifications due to physical activity, Seiffert and Oremek (13) observed that total and free PSA basal levels increased

over 2 times in 301 men, 2.5 h after a 15-min cycle-ergometer activity, at an intensity of at least 100 W. In that study, the elevation was higher among older men, which was also observed in the present study. Prostate volumes have not been analyzed. The cycle-ergometer exercise could explain the magnitude of the effect, due to its perineal action.

On the other hand, PSA kinetics alterations, which probably depend on each individual's training level and fitness, seem to explain the apparently contradictory findings such as reported in the studies by Crawford *et al.* (15), Herrmann *et al.* (16), Lippi *et al.* (17), Swain *et al.*(18) and Luboldt *et al.* (19), which have not found important effects in the groups studied. All these studies evaluated the short- and long-distance cycling exercises over previously low PSA levels in a population of mostly athletes and youngsters. Crawford *et al.* listed 260 men between 30 and 72 years of age, (mean 48.8 years), and submitted them to 250 miles cycling and then measured tPSA dosage. Although no meaningful alteration was noticed in total PSA between age groups after the test, the 115 participants over 50 years of age presented a statistically considerable increase in tPSA averages. The 4 participants who had an initial tPSA equivalent to or higher than 4 ng/mL, between 52 and 62 years of age, showed substantial increase. Such data are in accordance with the results of the present study. Kratz *et al.* (20) investigated the marathon effect on fPSA and tPSA serum levels in 19 healthy runners, observing that 2 of them (11%) presented total PSA above 4 ng/mL, decreasing 24 h after. This data are corroborated by our findings that physical exercise effects tend to disappear 24 h after intense physical activity.

By using the 0.15 cutoff proposed by Oesterling *et al.*,(21) for the $f \cdot t^1$ PSA relation, when elevating PSA by increase of its free fraction, we verified a meaningful change

in the index. Ulmann *et al.*(2004) (22) had demonstrated that the $f.t^{-1}$ PSA index could be affected by training. These changes could justify caution in the total and free PSA dosage after maximum physical effort.

Among the sub-groups, we have found meaningful PSA elevation only among men without prostate cancer, although the PSA behavior of participants who had cancer followed the same tendency, suggesting that statistical significance would still be reached with a larger sample. As physical exercise can fundamentally interfere in the PSA free fraction levels, the alterations are more evident in the benign disease, which are known to have a higher percentage of circulating fPSA.

It is important to consider how the maximum physical effort is reached; it is not necessarily through prolonged activity. Our study has shown that between 6 to 16 min are sufficient to reach the aerobic threshold, i.e., a walk on an elevated ramp is enough. Therefore, simple activities such as going upstairs may be a relevant physical effort that interferes on the PSA serum levels. Besides these data, the incentive to better health conditions, doing exercises, especially to the elderly, is increasing, and very often this age group shows high PSA levels. Notwithstanding, the physical exercise and athletic training and their effects have not been fully understood, and it is recommendable to instruct the patient to refrain from physical effort before testing PSA dosage. Moreover, considering those patients who show high PSA levels, we must exclude, among other possibilities, the possible effect of physical exercise.

Conclusion

Physical exercise has clearly increased PSA levels in patients diagnosed with benign disease. Such alteration was more evident in fPSA levels. However, physical

exercise has not meaningfully altered PSA values in individuals diagnosed with prostate cancer.

Although prostate volume was expected to be altered, only age has been shown to be a contributing factor in the alterations described.

Acknowledgements

We thank the *Fundação de Amparo à Pesquisa e Ensino (FIPE)* and the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Profissionais de Nível Superior (CAPES)* for the funding to conduct this study.

References

1. Miller K AP-A, Akakura K, Debruyne FMJ, Evans CP, Klotz L. The continuing role of PSA in the detection and management of prostate cancer. *Eur Urol. [supplements]*. 2007 mar 2007;6(3):327-33.
2. Montironi R MR, Algaba F, Bostwick DG, Krongrad A. Prostate-specific antigen as a marker of prostate disease. *Virchows Arch. [Review Article]*. 2000;436:297-304.
3. Thompson IM ea. Analysis of PSA screening in healthy men reveals continuum of risk. *JAMA*. 2005 aug, 05 2005; 294(1):66-70.
4. Oesterling JE RD, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1994 Apr;43(4):584.
5. Maeder M WT, Atefy R, Gadza M, Ammann P, Myers J, Rickli H. A nomogram to select the optimal treadmill ramp protocol in subjects with high exercise capacity: validation and comparison with the Bruce protocol. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006 Jan-Feb;26(1):16-23.
6. Kaminsky LA WM. Evaluation of a new standardized ramp protocol: the BSU/Bruce Ramp protocol. *J Cardiopulm Rehabil*. 1998 Nov-Dec;18(6):438-44.
7. Novitsky S, Segal KR, Chatr-Aryamontri B, Guvakov D, Katch VL. Validity of a new portable indirect calorimeter: the AeroSport TEEM 100. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995;70(5):462-7.
8. Stamey TA YN, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med*. 1987;317:909-16.
9. McAllister RM LM. Vascular nitric oxide: effects of physical activity, importance for health. *Essays Biochem*. 2006;42:119-31.
10. Schneider CD BJ, Ribeiro JL, Belló-Klein A, Oliveira AR. Oxidative stress after three different intensities of running. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2005;30(6):723-34.
11. Goto C HY, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans: Role of Endothelium-Dependent Nitric Oxide and Oxidative Stress. *Circulation*. 2003 June 17, 2007;108:530-5.
12. Astrand P-O DH, Rodahl K, Stromme SB. *Tratado de fisiologia do trabalho: bases fisiológicas do exercício*. 4ed. ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2006.
13. Oremek GM SU. Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem*. 1996;42(5):691-5.
14. Jaeger-Anzoch KM. O efeito do toque retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata [[dissertação de mestrado]]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.
15. Crawford ED 3rd MS, Safford HR, Capriola M. The Effect of Bicycle Riding on Serum Prostate Specific Antigen Levels. *J Urol*. 1996 Jul;156(1):103-5.
16. Herrmann M SJ, Sand-Hill M, Kindermann W, Herrmann W Long-distance mountain biking does not disturb the measurement of total, free or complexed prostate-specific antigen in healthy men. *Clin Chem Lab Med*. 2004 Mar;42(3):347-9.
17. Lippi G CA, Salvagno G, Schena F, Franchini M, Guidi G. Total and free PSA serum concentrations are not influenced by extensive physical exercise and bicycle riding. *Int J Sports Med*. 2005 2005/01/11;26(172):79-81.

18. Swain RA MN, Ross D. The effect of long-distance cycling on the prostate-specific antigen level. Arch Fam Med 1997 sep-oct;6(5):500-2.
19. Luboldt HJ PK, Oberpenning F, Schmid HP, Semjonow A. Bicycle riding has no important impact on total and free prostate-specific antigen serum levels in older men. Urology. 2003 Jun;61(6):1177-80.
20. Kratz A LK, Siegel AJ, Sluss PM, Chun KY, Flood JG, Lee-Lewandrowski E. Effect of marathon running on total and free serum prostate-specific antigen concentrations. Arch Pathol Lab Med. 2003 Mar;127(3):345-8.
21. Oesterling JE JS, Klee GG, Petterson K, Piironen T, Abrahamson PA, et al. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. J Urol. 1995;154:1090-5.
22. Ulman C BG, Taneli F, Uyanik BS Recreational and master athletic activity does not affect free and total prostate-specific antigen levels but lowers the free-to-total prostate-specific antigen ratio. J Int Med Res. 2004 Nov-Dec;32(6):583-9.

*** Corresponding author:**

Rua Mostardeiro 5, 708
Porto Alegre – RS – Brasil
90430-001
Tel. +55 51 33121233 FAX +55 51 33118702
carlosdanieljaeger@hotmail.com

6. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Os efeitos do exercício físico sobre os níveis séricos do Antígeno Prostático Específico

Carlos D O Jaeger*, Walter J Koff, Karin M Jaeger-Anzolch, Wolfgang W S Aguiar, Marcos D Ferreira, Álvaro R Oliveira

Departamento de Urologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Escola Superior de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Abstract

Background: Looking for improving prostate specific antigen (PSA) specificity, scientific community has been searching for a better understanding concerning to biological and kinetics variations due to daily activities. There is no agreement on respect to impact of the physical activity over sera PSA levels. We determined the effect of the physical activity over total and free PSA in men with and without prostate cancer. Additionally, we assessed such aspects concerning to age and prostate volume parameters.

Methods: We have analyzed the maximum physical effort on treadmill, ramp protocol, in 44 non-athletic men, between age 50 and 70 years-old, all of them with total PSA (tPSA) values equal or over than 4 ng.mL⁻¹ previously submitted to trans-rectal prostatic biopsies: 22 men with non-treated prostatic cancer, and 22 men without prostate cancer. Free PSA (fPSA) and tPSA were obtained in three distinct moments: immediately before, one and 24-hours after the physical activity protocol. All variables were put forward statistical analysis comparing PSA means and its percent variations ($\alpha = 0.05$).

Results: One hour following the maximum physical effort, both tPSA ($P= 0.036$) and fPSA sera levels ($P= 0.001$) increased, returning to the basal values next to 24 hours. The difference was more evident in the oldest individuals (between 60 and 70 years-old) and in men without prostate cancer.

Conclusion: Raised PSA levels occurred after intense physical activity. This increase was more evident in the free PSA fraction. Elderly men and the group without prostate cancer had presented with greater alteration in PSA levels.

Author's keywords: prostate cancer; prostate specific antigen; physical activity; free PSA; biological variations; kinetics variations

Introdução

O Antígeno Prostático Específico (PSA) tem nos últimos quinze anos revolucionado todos os aspectos do manejo do Câncer de Próstata (CaP), a neoplasia maligna não-cutânea mais comum do homem ocidental, sendo ferramenta indispensável na uro-oncologia (1). Possibilitando diagnóstico mais precoce assim como estratificação de risco conjuntamente ao toque retal, grau tumoral e achados de exames de imagem, os níveis séricos de PSA são igualmente úteis no monitoramento de pacientes e seguimento do tratamento. Contudo, a redução do valor de corte do PSA que vem ocorrendo nos últimos anos tem levado a comunidade científica a buscar formas de melhorar o teste, tentando aumentar sua especificidade (2). Ganham importância as isoformas e a cinética do PSA (3) assim como crescem em interesse o entendimento do comportamento biológico do antígeno prostático específico face às diversas situações do *dia-a-dia* (3, 4). O efeito da atividade física sobre o PSA é controverso. Enquanto a maioria dos modelos não detecta variação significativa de PSA livre (fPSA) e PSA total (tPSA) com o exercício, alguns demonstram que o PSA pode aumentar até três vezes, principalmente em homens idosos e naqueles com PSA basal superior a 4 ng.mL⁻¹. Um melhor entendimento a respeito da atividade física sobre a cinética do PSA poderia permitir redução das biópsias prostáticas desnecessárias baseadas na elevação espúria do PSA promovida pelo exercício físico. Medimos e dimensionamos prospectivamente o efeito do exercício físico de alta intensidade sobre o tPSA e fPSA e sua relação com o tempo, identificando outras variáveis envolvidas.

Métodos

Este estudo longitudinal arrolou 44 homens entre 50 e 70 anos com PSA sérico igual ou superior a 4ng.mL^{-1} (tPSAT0), submetidos a biópsias da próstata orientadas por ultra-som trans-retal, com medição do volume prostático, há pelo menos sessenta dias: (5) 22 indivíduos cujo anatomopatológico era positivo para adenocarcinoma prostático e 22 com as biópsias negativas. Foi realizado teste cardiopulmonar e retirada amostra de sangue periférico para dosagem sérica de tPSA e fPSA em três momentos: imediatamente antes, 1h e 24h após a exposição ao fator em estudo. Todas as amostras de sangue foram centrifugadas, extraídos os soros, que foram congelados a -86°C e analisadas através do método *ECLIA*, por analisador ELECSIS® Roche 2010. Excluídos homens com cirurgia prostática ou manipulação recente uretral, diagnóstico clínico-laboratorial ou histopatológico de infecção urinária ou prostatite, em uso de medicamentos de efeito antiandrogênico, biópsias positivas para ASAP ou PIN e aqueles com limitação física para realizar o teste físico proposto.

O cálculo amostral foi realizado com o auxílio do programa PEPI para amostras pareadas, com coeficiente de correlação de 0,5. Para detectar uma diferença de $0,7\text{ ng.mL}^{-1}$ entre as médias nos diferentes momentos, utilizou-se desvio-padrão de 1 ng.mL^{-1} em cada grupo, para um $\alpha = 0,05$ e poder de 90%. As variáveis foram submetidas à análise estatística: as categóricas foram apresentadas com frequências absolutas e relativas, as contínuas com média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25 e 75 conforme respeitem pressupostos de normalidade ou não. Foi realizado teste t de Student pareado para a comparação das médias de PSA nas três aferições ou Mann-Whitney quando os desígnios paramétricos não

foram preenchidos. Todos foram orientados a absterem-se de relações sexuais ou ejaculação, e qualquer atividade física nos três dias que antecedessem o teste.

As provas foram todas realizadas no Ambulatório de Métodos Não-Invasivos do Serviço de Cardiologia do HCPA entre as 14 e 16 horas, em sala climatizada a 21°C, próxima ao nível do mar. O mesmo cardiologista e o mesmo urologista conduziram todas as provas. Os pacientes foram agendados aleatoriamente para a execução dos exames. Foi utilizada esteira rolante com ergo-espírometro acoplado (modelo Inbramed TK 10.200, Brasil) (6).

A todos foi aplicado Termo de Consentimento Informado previamente apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA ratificando a natureza e significado da pesquisa, sigilo de informações, procedimentos que viriam a seguir como as três venopunções e o teste cardiopulmonar, e seus respectivos riscos. Testes cardiopulmonares eventualmente anormais foram encaminhados ao ambulatório de cardiologia. O protocolo de rampa foi o escolhido (7) por possibilitar que se fixe o tempo de esforço respeitando as individualidades biológicas (8), com máxima segurança, permitindo que se atinja o esforço máximo mesmo caminhando. (9). Os dados foram processados usando programa SPSS versão 15.0, analisando variáveis como idade, volume prostático, peso, IMC, VO_{2pico} , VCO_{2pico} , FC_{pico} e quociente r.

Resultados

Os 44 participantes apresentaram idade mediana de 63 anos e massa corporal mediana de 80 kg, perfil reproduzido nos subgrupos. O volume prostático médio foi de 45,64 cm³ (mediana 42,35 cm³). Nos subgrupos com ou sem malignidade demonstrada, a média foi de 34,31cm³ (mediana 35,35 cm³) e 56,97cm³

(mediana 59,3cm³) respectivamente. Todos os 22 indivíduos com biópsias prostáticas positivas para adenocarcinoma prostático apresentavam graduação histológica de Gleason entre 6 e 7, havendo predominância de padrão 6 (81,8%).

Tabela 1: características de base da amostra

| <i>Variável</i> | Todos (n=44) Mediana (percentil 25-75) | Sem câncer (n=22) Mediana (percentil 25-75) | Com câncer (n=22) Mediana (percentil 25-75) | P valor |
|---|--|---|---|----------------|
| PSA total inicial (tPSAT0) - ng.mL ⁻¹ | 7,53 (5,83-12,63) | 7,43 (6,35-12,12) | 7,59 (5,76-12,71) | 0,999 |
| Idade – anos | 63 (58,00-66,75) | 63 (58,75-65,25) | 63,5 (57,75-68,25) | 0,549 |
| Peso – kg | 80 (70,25-85,00) | 79 (70,75-85) | 80,5 (69,50-89,00) | 0,638 |
| IMC – kg/ m ² | 27,2 (24,28-29,25) | 27,35 (24,43-29,43) | 26,95 (24,15-29,28) | 0,664 |
| Volume prostático - cm ³ | 42,35 (29,70-59,45) | 59,3 (41,30-68,38) | 35,35 (23,30-42,98) | <0,001 |
| PARÂMETROS CARDIOPULMONARES | Média (desvio-padrão) | Média (desvio-padrão) | Média (desvio-padrão) | |
| FC máxima – bpm | 144 (18,464) | 140,14 (18,507) | 148,55 (17,848) | 0,133 |
| VO ₂ pico - L.min ⁻¹ | 24,46 (5,86222) | 24,02 (7,14121) | 24,90 (4,35509) | 0,665 |
| rpico | 1,02 (0,125320) | 0,99 (0,08717) | 1,06 (0,14875) | 0,072 |
| PSA nos três momentos | Mediana (percentil 25-75) | Mediana (percentil 25-75) | Mediana (percentil 25-75) | |
| PSA total momento zero (tPSAT1) - ng.mL ⁻¹ | 7,17 (5,46-9,63) | 7,28 (4,66-9,72) | 6,85 (5,50-10,14) | 0,796 |
| PSA total 1 h (tPSAT2) - ng.mL ⁻¹ | 7,39 (5,60-10,40) | 8,08 (5,25-9,93) | 6,73 (5,64-11,49) | 0,879 |
| PSA total 24 h (tPSAT3) - ng. mL ⁻¹ | 6,98 (5,16-9,41) | 7,50 (5,10-8,54) | 6,51 (5,04-12,12) | 0,907 |
| PSA livre momento zero (fPSAT1) - ng.mL ⁻¹ | 1,18 (0,69-1,76) | 1,27 (0,79-1,78) | 0,96 (0,66-1,83) | 0,354 |
| PSA livre 1 h (fPSAT2) - ng.mL ⁻¹ | 1,39 (0,73-2,31) | 1,43 (0,90-2,57) | 1,06 (0,68-2,22) | 0,236 |
| PSA livre 24h (fPSAT3) - ng.mL ⁻¹ | 1,20 (0,68-1,69) | 1,22 (0,90-1,79) | 0,86 (0,63-1,72) | 0,372 |

Realizando teste t de Student para amostras independentes, não houve diferença significativa no desempenho físico, dado pelas variáveis cardiopulmonares VO₂pico (consumo máximo de oxigênio), FC_{pico} (frequência cardíaca máxima) e r (razão VCO₂ e VO₂) coeficiente dos 44 participantes, mesmo estratificando para os subgrupos de acordo com a positividade das biópsias prostáticas. A FC_{pico} foi ligeiramente menor no subgrupo com biópsia negativa, que apresentava quatro indivíduos utilizando betabloqueadores, porém sem significância estatística.

Ao serem analisadas conjuntamente as amostras de soro dos três momentos ao serem concluídos os testes físicos, verificou-se que 4 participantes apresentavam valores de PSA total inicial (tPSAT1) inferiores a 4 ng.mL⁻¹: Um com diagnóstico de

adenocarcinoma de próstata Gleason padrão 3+3 e três com biópsias negativas (tabela 2). Entretanto, mesmo analisados separadamente, o comportamento do PSA foi similar ao restante do grupo.

Tabela 2: características dos homens com PSA total antes do teste físico (tPSAT1) inferior a 4 ng.mL⁻¹

| Achado das Biópsias | Idade (anos) | IMC | Volume Prostático (cm ³) | tPSAT0 (ng.mL ⁻¹) | tPSAT1 fPSAT1 (ng.mL ⁻¹) | tPSAT2 fPSAT2 (ng.mL ⁻¹) | tPSAT3 fPSAT3 (ng.mL ⁻¹) |
|--------------------------|--------------|------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Sem câncer | 55 | 29,3 | 50,7 | 7,46 | 3,84 0,592 | 4,01 0,666 | 3,70 0,615 |
| Sem câncer | 50 | 32,5 | 34 | 4,18 | 2,64 0,588 | 2,78 0,575 | 2,66 0,524 |
| Sem câncer | 64 | 27,3 | 29 | 4,15 | 3,03 0,488 | 3,32 0,562 | 2,91 0,485 |
| Câncer prostático | 68 | 26,9 | 28,3 | 13 | 2,70 0,304 | 3,04 0,351 | 2,70 0,285 |

Vinte e nove participantes apresentaram elevação do tPSA uma hora após o término do teste físico, sendo 16 com biópsias negativas e 13 com biópsias positivas para câncer de próstata. Em relação ao fPSA, 34 mostraram aumento do momento 1 para o momento 2: 16 com biópsias negativas e 19 com diagnóstico de CaP. Para o terceiro momento, 24h após o teste, observou-se redução dos valores do tPSA e fPSA na maioria dos indivíduos, especialmente naqueles que apresentaram elevação do primeiro para o segundo momento.

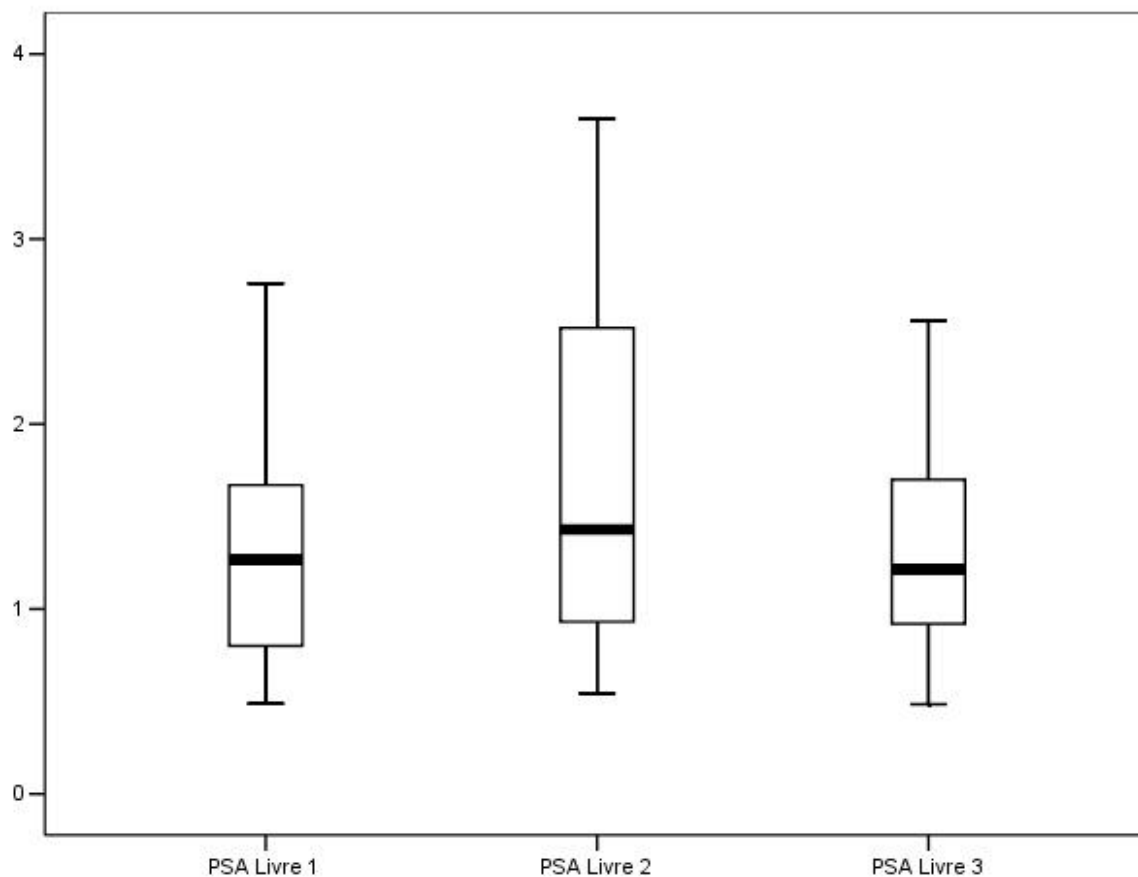


Figura 1: *Box-plot* representando, na linha vertical, valores decimais de PSA livre e, na linha horizontal, momento das coletas antes (PSAL1), 1 hora após (PSAL2) e 24 horas (PSAL3) após o exercício em esteira rolante.

Analisando estatisticamente estes achados, verifica-se que aconteceu variação positiva das médias de tPSA ($P=0,036$) e fPSA ($P=0,001$) dos 44 participantes entre os momentos 1-2 e variação negativa das médias de tPSA ($P=0,04$) e fPSA ($P=0,026$) nos momentos 2-3. Não foi observada diferença nas médias de PSA total e livre correlacionando os achados do primeiro e terceiro momentos do teste. Nos subgrupos, encontrou-se significância estatística na elevação do fPSA ($P=0,007$) nos momentos 1-2 e na queda do tPSA ($P=0,021$) e do fPSA ($P=0,011$) nos momentos 2-3 entre aqueles cujas biópsias haviam sido negativas para câncer de próstata. Mesmo acompanhando as mesmas tendências, não se observou significância estatística na elevação do tPSA ($P=0,186$) e fPSA

($P=0,052$) nos momentos 1-2 e queda nos momentos 2-3 naqueles cujas biópsias foram positivas. Comparando o comportamento do PSA na totalidade dos pacientes utilizando ANOVA para medidas repetidas observamos que o tPSA variou significativamente durante os tempos 1-2 e 2-3, não se encontrando diferença entre 1-3 ($P=0,001$). Não houve diferenças comparando os subgrupos entre si ($P=0,64$) e dos valores médios entre os grupos ($P=0,58$). O fPSA igualmente apresentou variação significativa nos tempos 1-2 e 2-3, sem mostrar alteração significativa nos momentos 1-3. As diferenças das variações não alcançaram relevância significativa entre os subgrupos ($P=0,65$) ou dos valores médios entre os grupos ($P=0,24$).

Realizando transformação logarítmica dos dados do PSA e submetendo os dados à análise multivariada com correção de Bonferroni, observamos aumento do nível de significância das variações das médias de tPSA nos momentos 1-2 ($P=0,024$) e 2-3 ($P=0,023$), não mostrando variação entre os tempos 1-3 ($P=0,376$). Para o fPSA, as alterações foram significativas entre os momentos 1-2 ($P<0,001$) e 2-3 ($P=0,004$). Não houve diferença significativa analisando o fator positividade das biópsias.

Estratificando o volume prostático em até 40cm^3 ($n=20$) e acima de 40cm^3 ($n=24$) e aplicando teste t para amostras independentes, nos indivíduos com próstata maior que 40cm^3 a variação (delta) média do fPSA entre os momentos 1-2 foi de $0,27\text{ ng.mL}^{-1}$, enquanto para os indivíduos com próstata iguais ou menores que 40cm^3 foi de $0,06\text{ ng.mL}^{-1}$. A diferença entre estas variações médias foi significativa ($P=0,006$). Comparando as médias das variações do PSA após o exercício, não se observou diferença nas variâncias das médias de tPSA e fPSA. No subgrupo dos homens com câncer de próstata, aqueles com volume prostático maior que 40cm^3 ($n=7$), apresentaram variação média do fPSA de $0,25\text{ ng.mL}^{-1}$ nos

momentos 1-2, contra 0,08 ng.mL⁻¹ daqueles com próstatas menores (n=15), o que foi significativo (P=0,016).

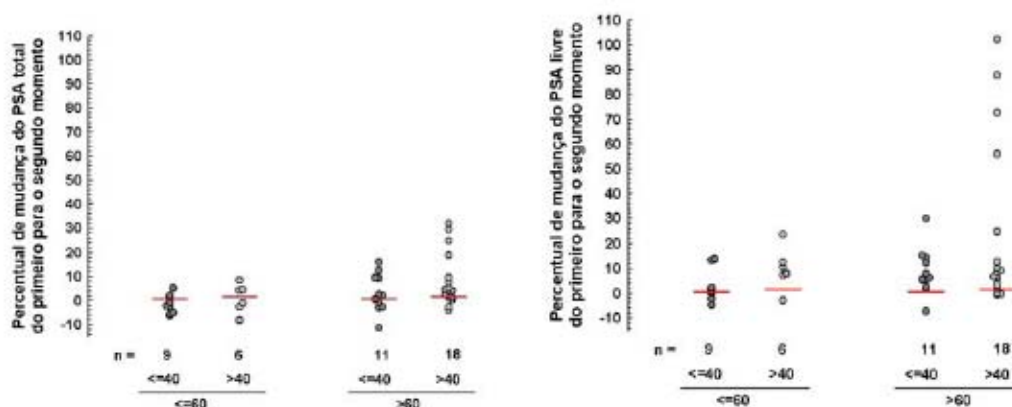


Figura 2 e 3: Dot-plot representando o percentual de variação do PSA livre (fPSA) para cada homem de acordo com o ponto de corte de idade (60 anos) e volume prostático (40 cm³).

Em relação à idade, aplicando teste t por faixa etária, verificou-se que houve uma maior variação da média do fPSA (P=0,024) nos vinte e nove participantes com mais de 60 anos uma hora após o teste físico: 0,23 ng.mL⁻¹ contra 0,06 ng.mL⁻¹. Comparação das médias das variações do PSA nestas duas populações, não existe diferença nas variâncias das médias de tPSA e fPSA nos momentos 1-2. Nos subgrupos com ou sem câncer de próstata, os achados não revelaram significância estatística, porém demonstraram tendência (P=0,091) no subgrupo com biópsias negativas de uma maior variação média do fPSA nos momentos 1-2: Nos homens com mais de 60 anos (n=15) a variação média foi de ng.mL⁻¹, contra 0,09 ng.mL⁻¹ daqueles com até 60 anos (n=7).

Em um modelo de regressão linear múltipla tendo como variável dependente a variação do tPSA nos tempos 1-2 e independentes *biópsia* (positiva ou negativa para câncer de próstata), *idade* (estratificada em 60 anos) e *volume prostático*

(estratificado em 40cm³), foi observado que a idade está significativamente associada a esta variação do tPSA (P=0,036) quando ajustada para biópsia e volume prostático: a partir deste momento, infere-se que um indivíduo com mais de sessenta anos apresentaria um aumento na variação do PSA total de 0,513 ng/mL (5,91%), uma hora após o esforço físico intenso. Ou seja, considerando o percentual de mudança do tPSA nos tempos 1-2 como variável dependente e como variáveis independentes biópsias (Bx), idade estratificada (IDADE-60) e volume prostático estratificado (VOLPROST-40), um indivíduo com mais de sessenta anos teria aumento de 5,91 pontos no percentual de mudança do PSA total quando ajustado para biópsia e volume prostático.

No modelo, contemplando o coeficiente de determinação r^2 , 17,7% da variabilidade do percentual de mudança é explicada pela variabilidade da idade, biópsia e volume prostático. A análise multivariada mostrou que a idade estratificada em 60 anos é uma variável independente (P=0,04).

O modelo de regressão linear múltipla considerando a variação do fPSA nos momentos 1-2 ou 2-3 como variável dependente e Bx, IDADE-60 e VOLPROST-40 como variáveis independentes não é significativo (P=0,106 e P=0,119).

Observando as médias das razões PSA livre e PSA total (f.t⁻¹PSA) na população com ou sem câncer de próstata, houve variação positiva da médias de f.t⁻¹PSA nos dois subgrupos (Figura 4)

Realizando ANOVA para medidas repetidas, verifica-se que houve diferença na relação f.t⁻¹PSA ao longo do tempo (P<0,001). Não se encontrou diferença estatística nas variações entre os subgrupos com biópsia positiva e negativa (P=0,071).

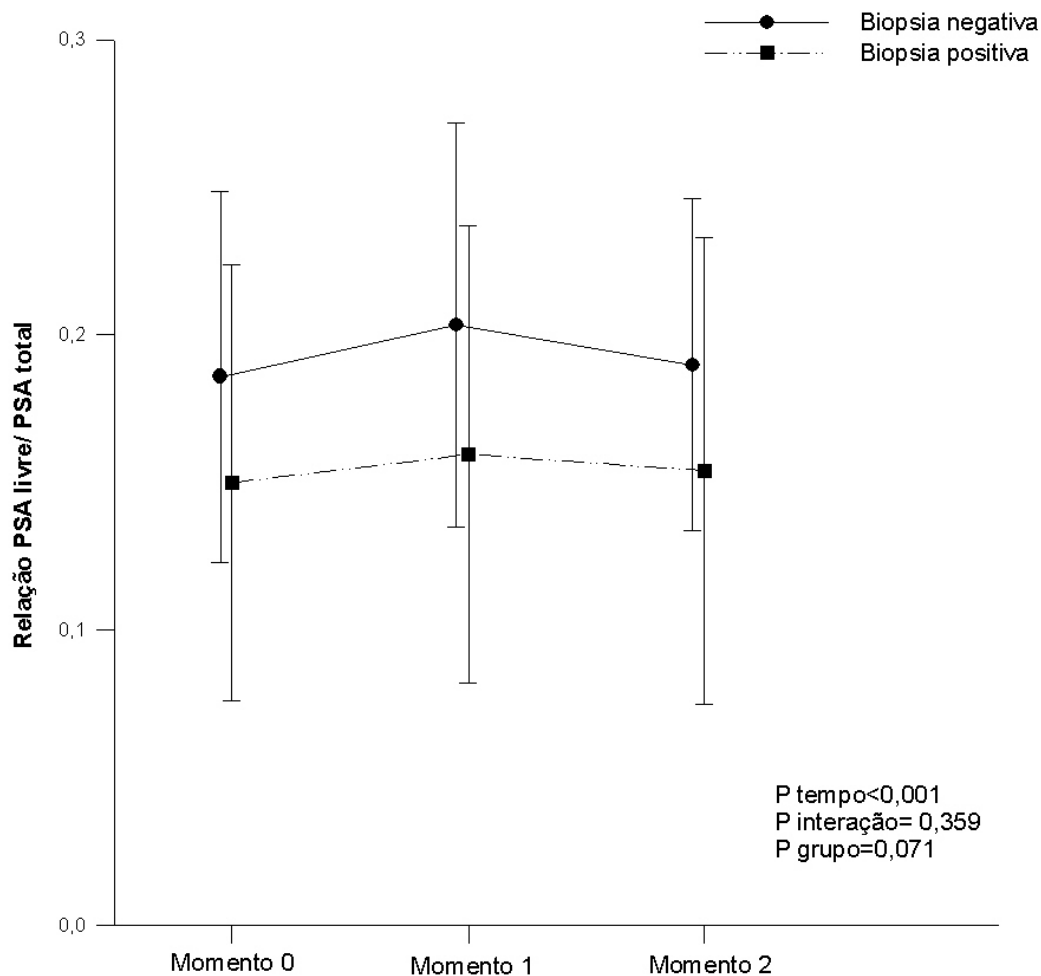


Figura 4: Variação no tempo da razão PSA livre e PSA total nos homens com e sem câncer de próstata. Índice PSA livre – PSA total onde “momento 0” representa amostras coletadas imediatamente antes do exercício, “momento 1” e “momento 2” representam as amostras 1 hora e 24 horas após o exercício, respectivamente. Círculo representa médias dos valores in homens sem câncer de próstata, enquanto quadrado representa médias dos valores em homens com câncer de próstata.

Quanto à magnitude do efeito nas variações de $f.t^{-1}PSA$ ao longo do tempo, calculou-se o Tamanho do Efeito Padronizado (TEP). O efeito foi moderado (0,61) no momento 1-2 e pequeno nos momentos 1-3 (0,21) e 2-3 (0,41). Nos subgrupos, comparadas as médias nos três momentos e ajustados os valores P pelo procedimento de Bonferroni modificado por Finner. Houve significância nos achados das variações de $f.t^{-1}PSA$ para os momentos 1-2 ($P=0,009$) com TEP moderado ($d=0,61$) e 2-3 ($P=0,022$) com TEP pequeno (0,57) nos participantes com biópsias

negativas; no subgrupo com CaP, houve tendência à variação das médias de f.t¹PSA nos momentos 1-2 (P=0,087).

Discussão

Tendo como ponto de partida observação de Stamey *et al.* (10) em 1987, que os níveis de PSA poderiam baixar com a inatividade, vários pesquisadores investigaram se a atividade física poderia afetar, marcadamente elevar, o PSA sérico.

Os resultados foram limitados ou inconsistentes, não conseguindo demonstrar evidências que apoiassem a tese. Ao mesmo tempo, diversas publicações relacionaram efeitos do estresse mecânico prostático ou das regiões vizinhas sobre os níveis de PSA: instrumentação através de procedimentos endoscópicos transuretrais (uretrrocistoscopia, biópsias, ressecções da próstata), estimulação ou manipulação perineal ou trans-retal (ciclismo, toque retal e massagem prostática) ou estimulação prostática (ejaculação), uma vez que nestas situações poder-se-ia favorecer o vazamento de PSA para a corrente sanguínea (5). Todavia, a maior parte dos modelos que buscavam correspondência do fator exercício físico sobre o PSA elegia o ciclismo como atividade física a ser desempenhada, o que poderia ocasionar elevação do PSA sérico por ação direta do assento no períneo. Por outro lado, nas outras modalidades esportivas (corredores, maratonistas, esquiadores) em geral eram recrutados atletas, jovens, com baixa concentração sérica de PSA, nos quais a dosagem de PSA livre não tem sentido ou significado prático (11-13). Em contraste, nosso estudo mostrou o efeito do exercício físico de alta intensidade, à condição que não exercesse compressão perineal direta, sobre os níveis do PSA total e livre de não-atletas, uma vez que o treinamento modificaria o perfil metabólico-enzimático, podendo interferir no efeito. Os resultados, mostrando

elevação do PSA sérico principalmente na sua fração livre, não nos causaram surpresa.

A concentração sérica de PSA poderia elevar-se por aumento na produção acinar prostática, por uma maior permeabilidade das microbarreiras naturais ou ainda por alterações na sua cinética, identificada nas relações da molécula com as vias de excreção.

A hipótese do aumento da produção do PSA pela próstata não nos parece consistente, uma vez que fisiologicamente a atividade física aguda inicialmente reduz a síntese protéica.

Mesmo antes de iniciar a atividade física, a reação de estresse oxidativo mobiliza recursos para melhorar o desempenho físico. Substâncias vasoativas são liberadas na corrente sanguínea, principalmente estimuladas pela hipóxia e necessidade de incrementar rapidamente o aporte de oxigênio aos músculos. Ocorre redução rápida importante da taxa de filtração glomerular, podendo afetar a meia-vida do fPSA, condição esta que permanece até a fase lenta da recuperação, quinze a sessenta minutos após o término da atividade. No entanto, o efeito mais importante produzido pela atividade física é a reação de estresse oxidativo.

A reação de estresse oxidativo exercício-induzida tem importante papel na vasodilatação, podendo causar enfraquecimento da barreira prostática e conseqüente vazamento de PSA para a corrente sanguínea. Esta reação, mediada pelo óxido nítrico do endotélio vascular (13), é desencadeada por exercícios físicos de alta intensidade, mesmo de curta duração (12, 13). Somam-se efeitos de outras substâncias vasodilatadoras da microcirculação como as bradicininas, prostaglandinas e fator hiperpolarizante endotelial. A reação de estresse oxidativo parece ser o modelo que melhor explica a elevação do PSA e seu declínio após

vinte e quatro horas, quando completa a fase ultra-lenta da recuperação com retorno do metabolismo ao seu basal (14). Por ter meia-vida menor e possivelmente por ter metabolismo predominantemente renal, as frações livre de PSA são as mais afetadas. As maiores elevações registradas na população de idade mais avançada, já observadas em outros estudos (15, 16), parecem não estar relacionadas ao volume da próstata ou prevalência de câncer de próstata nesta população: o processo de envelhecimento possivelmente incrementa a permeabilidade do PSA intraductal ao intravascular.

No estudo de maior expressão a encontrar modificações do PSA com a atividade física, Seiffert e Oremek (15) observaram elevação de mais de duas vezes os níveis basais de PSA total e livre em 301 homens, duas horas e trinta minutos após cerca de quinze minutos de atividade física em ciclo-ergômetro, numa intensidade de pelo menos 100W. Corroborando com nossos achados, a elevação foi maior nos indivíduos mais idosos. Não foram analisados os volumes prostáticos. O exercício em ciclo-ergômetro poderia explicar a magnitude do efeito obtido, por sua ação perineal.

Por outro lado, as alterações na cinética do PSA, que possivelmente ocorram normalmente em função do nível de treinamento e condição atlética de cada indivíduo, parecem explicar os achados aparentemente contraditórios de outros estudos, como os de Crawford *et al.* (17), Herrmann *et al.* (18), Lippi *et al.* (19), Swain *et al.* (20) e Luboldt *et al.* (21), que não encontraram efeitos importantes nos grupos estudados. Todos avaliaram o efeito do ciclismo de média e longa distância sobre níveis previamente baixos de PSA de população constituída na maioria de atletas e jovens. Crawford *et al.* arrolou 260 homens entre 30 e 72 anos, com idade média de 48,8 anos, submetendo-os a exercício de 250 milhas em bicicleta e

dosagem de tPSA após. Embora não tenha encontrado alteração significativa nos níveis de PSA total após o teste, estratificando por faixa etária, os 115 participantes com mais de 50 anos apresentaram aumento estatisticamente significativo das médias de tPSA. Os quatro participantes com tPSA inicial igual ou superior a 4 ng/mL, com idade entre 52 e 62 anos, exibiram substancial elevação. Estes dados vão ao encontro dos resultados do presente estudo. Kratz *et al.* (22) investigou o efeito da maratona sobre os níveis séricos de fPSA e tPSA de 19 corredores hígidos, observando que dois deles (11%) apresentaram PSA total acima de 4 ng/mL, com queda 24 horas após a corrida. Estes dados ratificam os nossos achados que os efeitos do exercício físico tendem a desaparecer 24 horas após o exercício físico intenso.

Utilizando o ponto de corte proposto por Oesterling *et al.*(23), de 0,15 para a relação $f.t^{-1}PSA$, ao elevar o PSA por aumento de sua fração livre, verificamos uma mudança significativa no índice. Ulmann *et al.*(2004) (24) havia demonstrado que o índice $f.t^{-1}PSA$ poderia ser afetado pelo treinamento. Estas alterações justificariam cautela na dosagem de PSA total e livre após esforço físico intenso.

Entre os subgrupos, encontramos elevação significativa de PSA somente entre aqueles sem câncer de próstata demonstrado, embora o comportamento do PSA dos participantes com câncer de próstata acompanhasse a mesma tendência, sugerindo que com maior amostragem igualmente atingiria significância estatística. Como o exercício físico parece interferir fundamentalmente nos níveis da fração livre do PSA, as alterações são mais evidentes na doença benigna, sabidamente com maior percentual de fPSA circulante.

Importante considerarmos como é atingido o esforço físico máximo, que não necessariamente é resultado de atividade prolongada. Nosso estudo mostrou que 6

a 16 minutos podem ser suficientes para registrar o limiar aeróbio, apenas caminhando sobre rampa com angulação crescente. Logo, atividades simples com subir escadas podem determinar um esforço físico relevante a ponto de interferir com os níveis séricos de PSA. Aliado a este dado, é crescente o incentivo, em nome de melhoria nas condições de saúde, da realização de atividades físicas, especialmente na população mais idosa, freqüentemente com níveis elevados de PSA. Não obstante o treinamento físico e o condicionamento atlético e seus efeitos não serem de todo entendidos, parece-nos recomendável orientar o paciente a abster-se de esforço físico antes de realizar dosagem de PSA. Ademais, entre aqueles que se apresentam com PSA elevado, deve-se excluir, entre outras possibilidades, um possível efeito da atividade física.

Conclusões

O exercício físico aumentou os valores de PSA marcadamente nos pacientes com doença benigna. Esta alteração foi mais evidente nos níveis de fPSA. Contudo, o exercício físico não alterou significativamente os valores de PSA nos indivíduos com câncer de próstata.

Embora o volume prostático aparentasse estar implicado, somente a idade mostrou ser um fator que contribui para as alterações descritas.

Agradecimentos

Agradecemos apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Ensino (FIPE) e à Caixa de Aperfeiçoamento de Profissionais de Ensino Superior (CAPES), que proveram recursos para a execução deste projeto.

Referências bibliográficas

1. Miller K AP-A, Akakura K, Debruyne FMJ, Evans CP, Klotz L. The continuing role of PSA in the detection and management of prostate cancer. *Eur Urol. [supplements]*. 2007 mar 2007;6(3):327-33.
2. Thompson IM *ea*. Analysis of PSA screening in healthy men reveals continuum of risk. *JAMA*. 2005 aug, 05 2005; 294(1):66-70.
3. Nixon RG LJ, Liedtke RJ, Batjer JD. Variation of free and total prostate-specific antigen levels: The effect on the percent free/total prostate-specific antigen. *Arch Pathol Lab Med*. 1997 Apr;121:385-91.
4. Montironi R MR, Algaba F, Bostwick DG, Krongrad A. Prostate-specific antigen as a marker of prostate disease. *Virchows Arch. [Review Article]*. 2000;436:297-304.
5. Oesterling JE RD, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1994 Apr;43(4):584.
6. Novitsky S, Segal KR, Chatr-Aryamontri B, Guvakov D, Katch VL. Validity of a new portable indirect calorimeter: the AeroSport TEEM 100. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995;70(5):462-7.
7. Kaminsky LA WM. Evaluation of a new standardized ramp protocol: the BSU/Bruce Ramp protocol. *J Cardiopulm Rehabil*. 1998 Nov-Dec;18(6):438-44.
8. Leventhal EK RT, Morey AF, Rholle V. The effects of exercise and activity on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1993 sep;150(3):893-4.
9. Maeder M WT, Atefy R, Gadza M, Ammann P, Myers J, Rickli H. A nomogram to select the optimal treadmill ramp protocol in subjects with high exercise capacity: validation and comparison with the Bruce protocol. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006 Jan-Feb;26(1):16-23.
10. Stamey TA YN, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med*. 1987;317:909-16.
11. McAllister RM LM. Vascular nitric oxide: effects of physical activity, importance for health. *Essays Biochem*. 2006;42:119-31.
12. Schneider CD BJ, Ribeiro JL, Belló-Klein A, Oliveira AR. Oxidative stress after three different intensities of running. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2005;30(6):723-34.
13. Goto C HY, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans: Role of Endothelium-Dependent Nitric Oxide and Oxidative Stress. *Circulation*. 2003 June 17, 2007;108:530-5.
14. Astrand P-O DH, Rodahl K, Stromme SB. *Tratado de fisiologia do trabalho: bases fisiológicas do exercício*. 4ed. ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2006.
15. Oremek GM SU. Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem*. 1996;42(5):691-5.
16. Jaeger-Anzoch KM. O efeito do toque retal sobre a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) em uma campanha de rastreamento para o câncer de próstata [[dissertação de mestrado]]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.
17. Crawford ED 3rd MS, Safford HR, Capriola M. The Effect of Bicycle Riding on Serum Prostate Specific Antigen Levels. *J Urol*. 1996 Jul;156(1):103-5.
18. Herrmann M SJ, Sand-Hill M, Kindermann W, Herrmann W Long-distance mountain biking does not disturb the measurement of total, free or complexed prostate-specific antigen in healthy men. *Clin Chem Lab Med*. 2004 Mar;42(3):347-9.

19. Lippi G CA, Salvagno G, Schena F, Franchini M, Guidi G. Total and free PSA serum concentrations are not influenced by extensive physical exercise and bicycle riding. *Int J Sports Med.* 2005 2005/01/11;26(172):79-81.
20. Swain RA MN, Ross D. The effect of long-distance cycling on the prostate-specific antigen level. *Arch Fam Med* 1997 sep-oct;6(5):500-2.
21. Luboldt HJ PK, Oberpenning F, Schmid HP, Semjonow A. Bicycle riding has no important impact on total and free prostate-specific antigen serum levels in older men. *Urology.* 2003 Jun;61(6):1177-80.
22. Kratz A LK, Siegel AJ, Sluss PM, Chun KY, Flood JG, Lee-Lewandrowski E. Effect of marathon running on total and free serum prostate-specific antigen concentrations. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Mar;127(3):345-8.
23. Oesterling JE JS, Klee GG, Petterson K, Piironen T, Abrahamson PA, et al. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol.* 1995;154:1090-5.
24. Ulman C BG, Taneli F, Uyanik BS Recreational and master athletic activity does not affect free and total prostate-specific antigen levels but lowers the free-to-total prostate-specific antigen ratio. *J Int Med Res.* 2004 Nov-Dec;32(6):583-9.

*** Correspondências para o autor:**

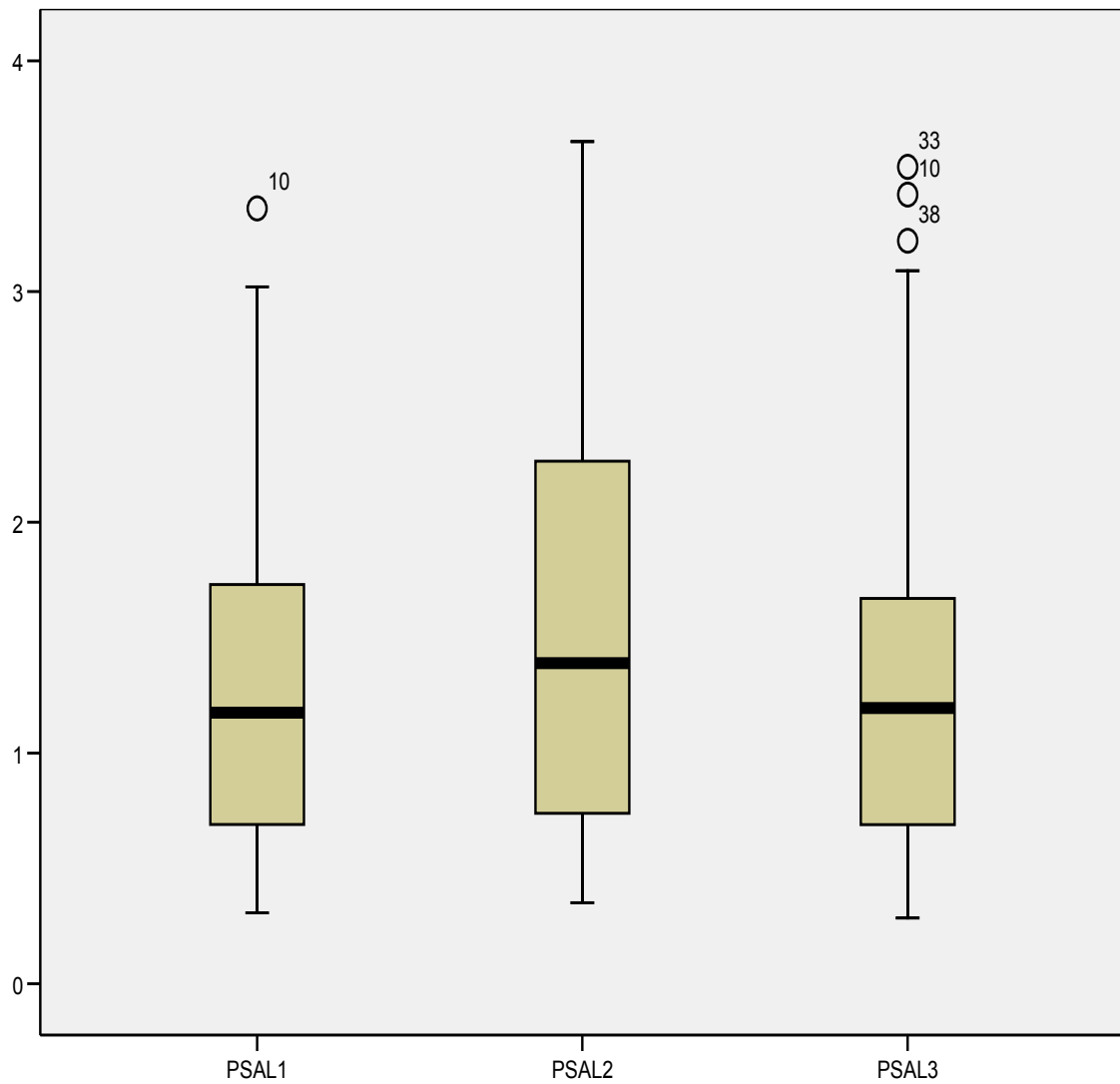
Rua Mostardeiro 5, 708
Porto Alegre – RS – Brasil
90430-001
Fone +55 (51) 33121233 FAX +55 (51) 33118702
carlosdanieljaeger@hotmail.com

ANEXOS

7. Anexos

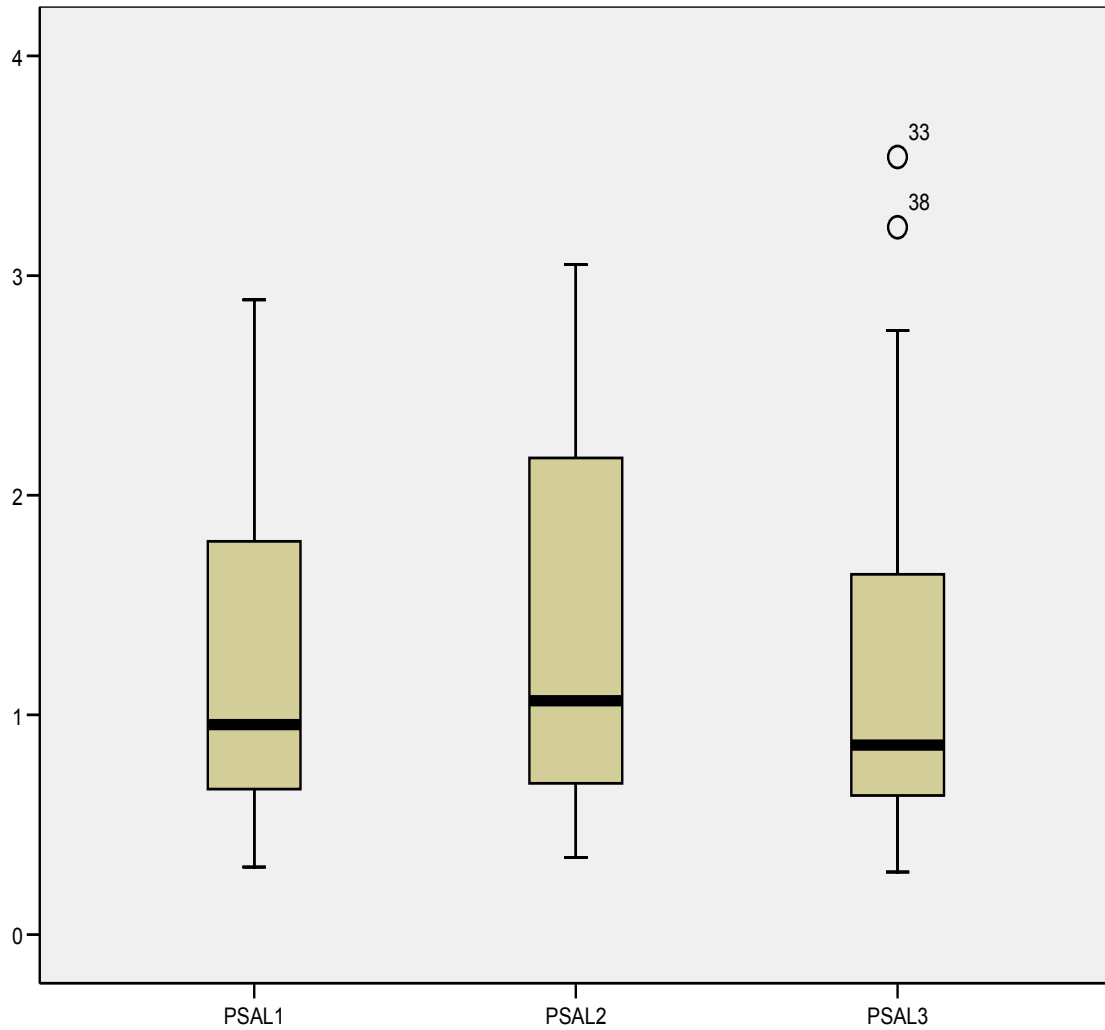
7.1 Gráficos

Graphic 1: Over time variation of free PSA in men with and without prostate cancer (n=44)



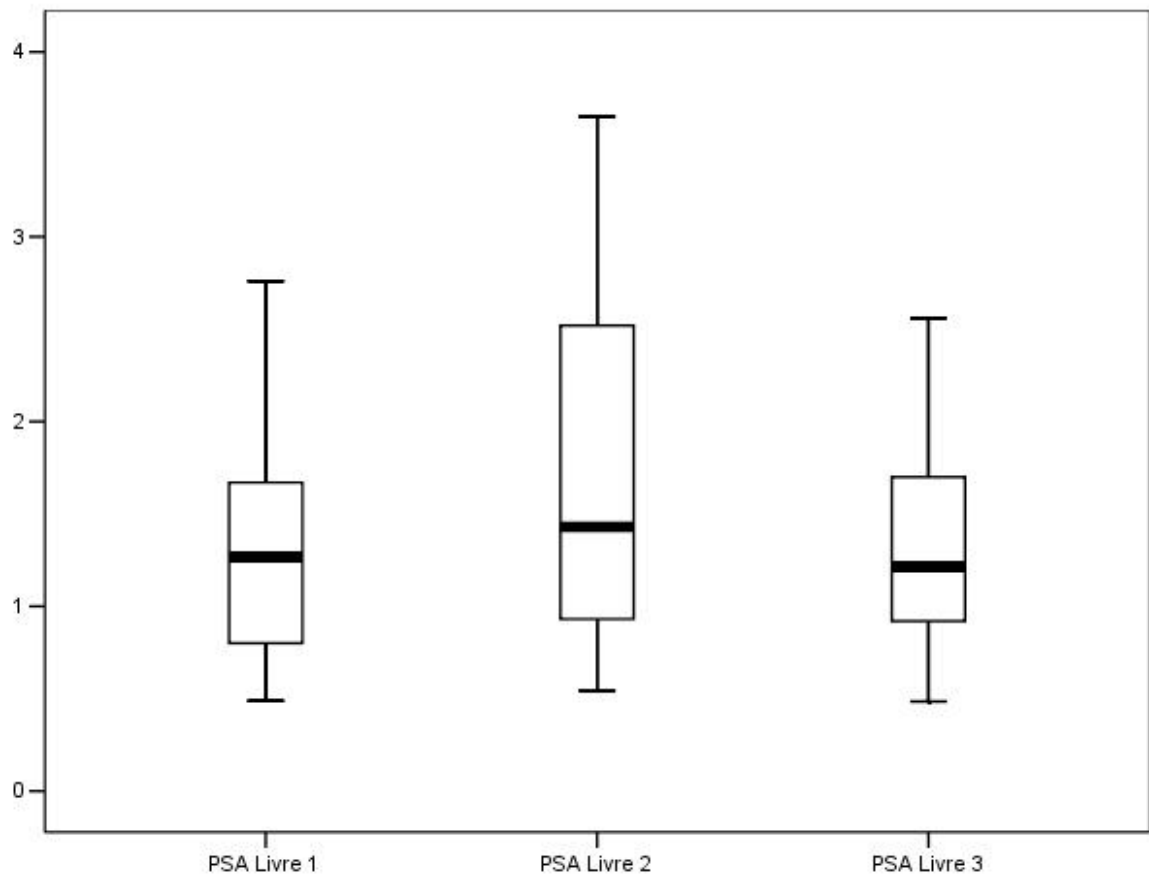
Box-plot representing free PSA decimal value in the vertical line and, at the horizontal line showing sample time before treadmill exercise (PSAL1), one-hour after (PSAL2) and 24-hour after (PSAL3)

Graphic 2: Over time variation of free PSA in men with prostate cancer (n=22)



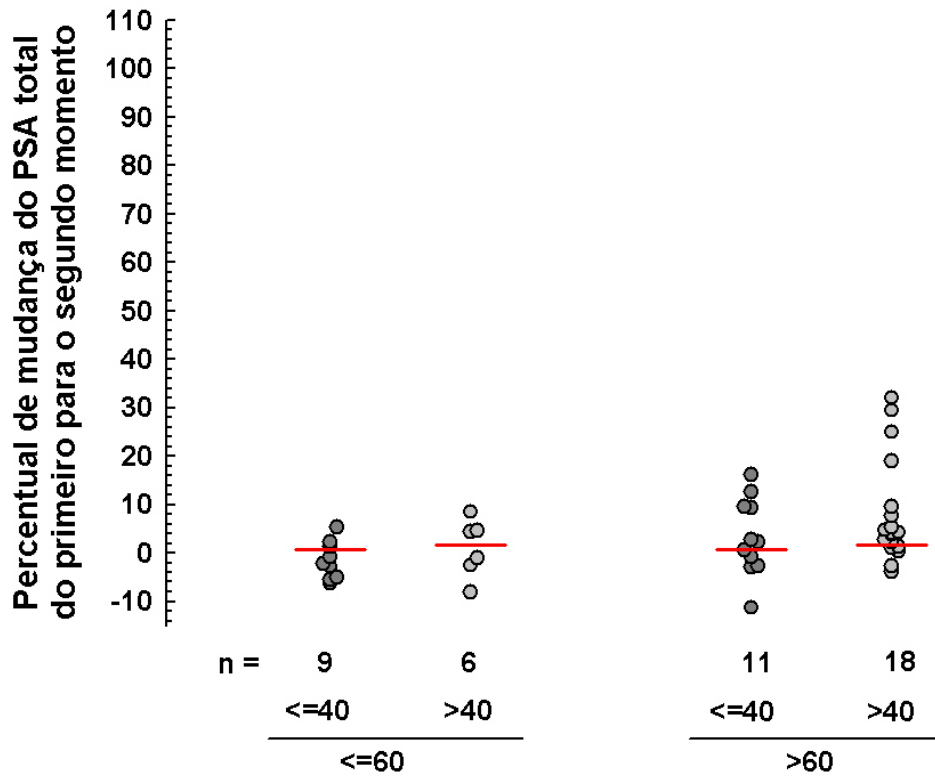
Box-plot representing free PSA decimal value in the vertical line and, at the horizontal line showing sample time before treadmill exercise (PSAL1), one-hour after (PSAL2) and 24-hour after (PSAL3)

Graphic 3: Over time variation of free PSA in men without prostate cancer (n=22)



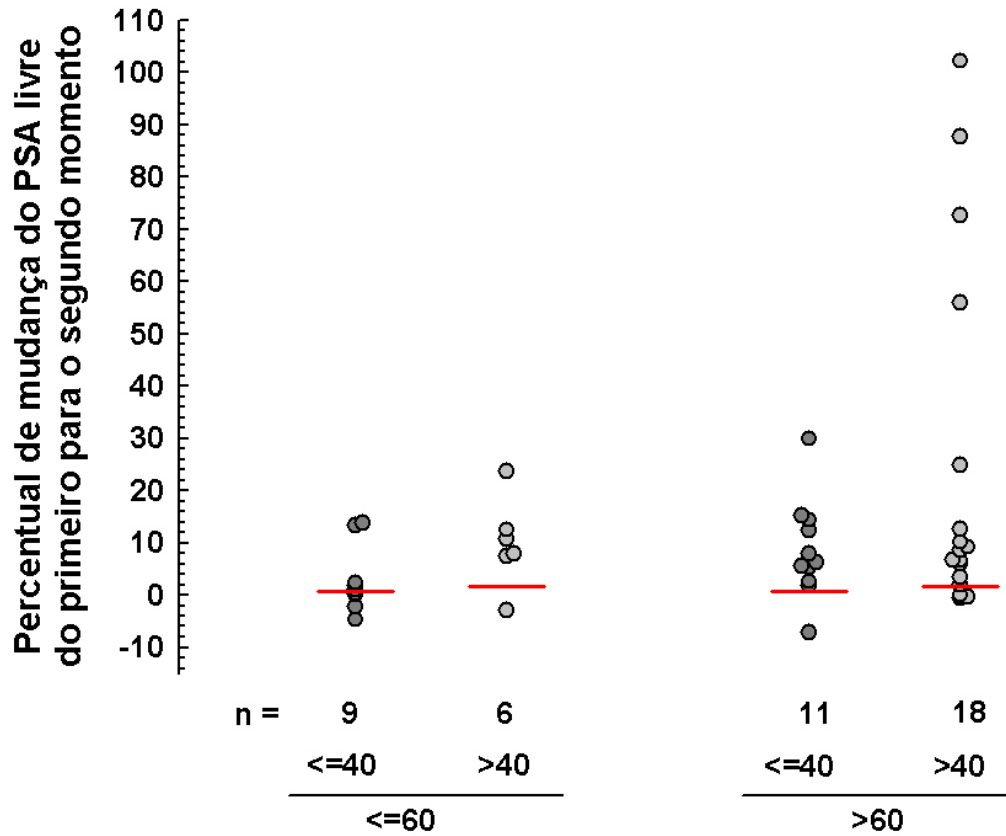
Box-plot representing free PSA decimal value in the vertical line and, at the horizontal line showing sample time before treadmill exercise (PSAL1), one-hour after (PSAL2) and 24-hour after (PSAL3)

Graphic 4. Distribution of men with and without prostate cancer according age and prostate volume. Regarding percentage change of total PSA collection interval before and 1-hour after exercise



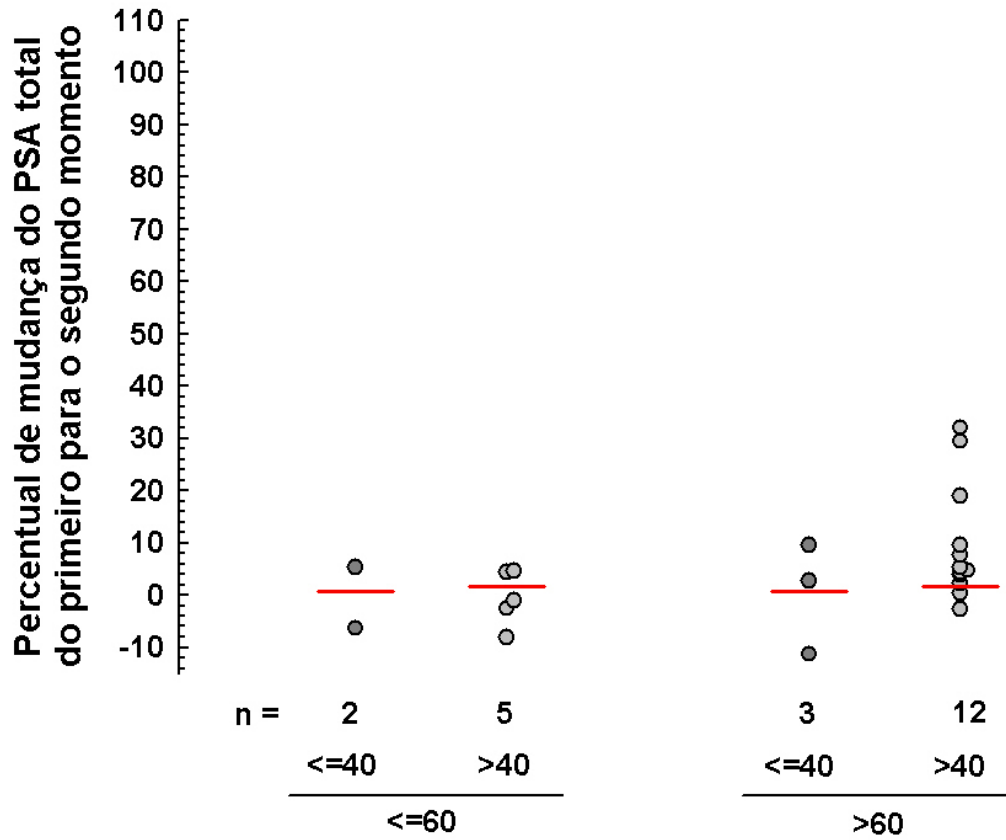
Dot-plot representing percentage variation of total PSA for each men according age cut-off 60 years-old and prostate volume cut-off 40 cc.

Graphic 5: Distribution of men with and without prostate cancer according age and prostate volume. Regarding percentage change of free PSA collection interval before and 1-hour after exercise.



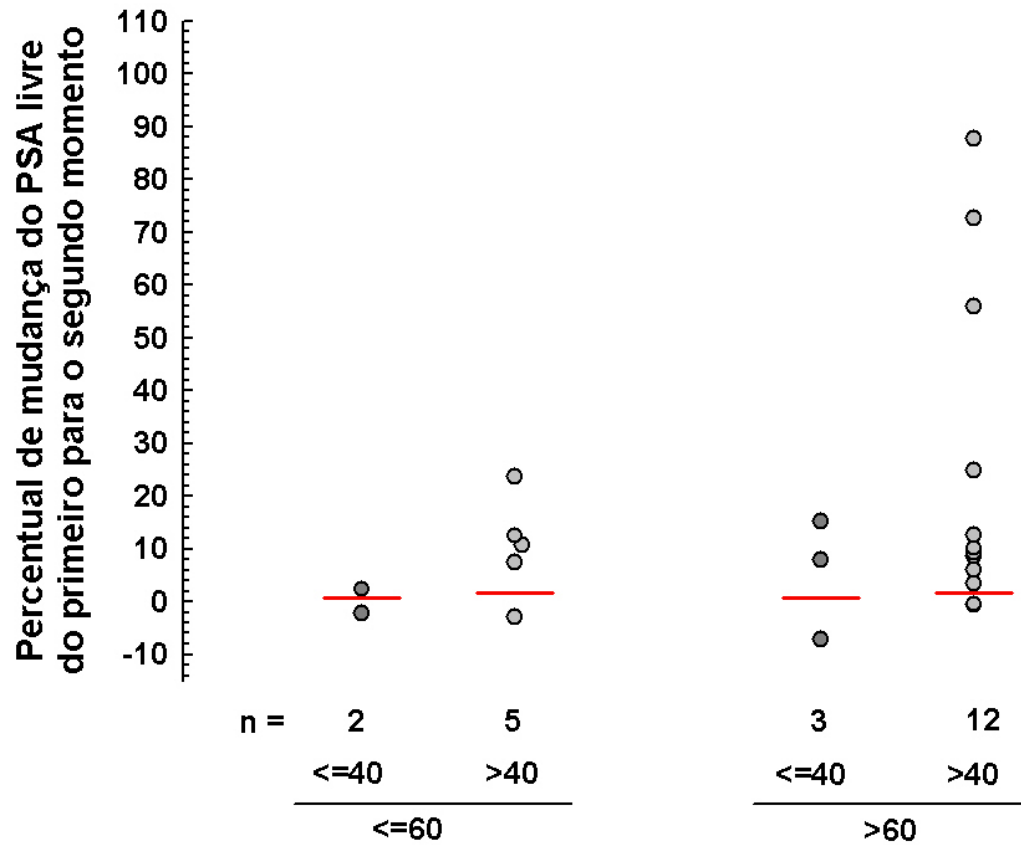
Dot-plot representing percentage variation of free PSA for each men according age cut-off 60 years-old and prostate volume cut-off 40 cc.

Graphic 6: Distribution of men without prostate cancer according age and prostate volume. Regarding percentage change of total PSA collection interval before and 1-hour after exercise.



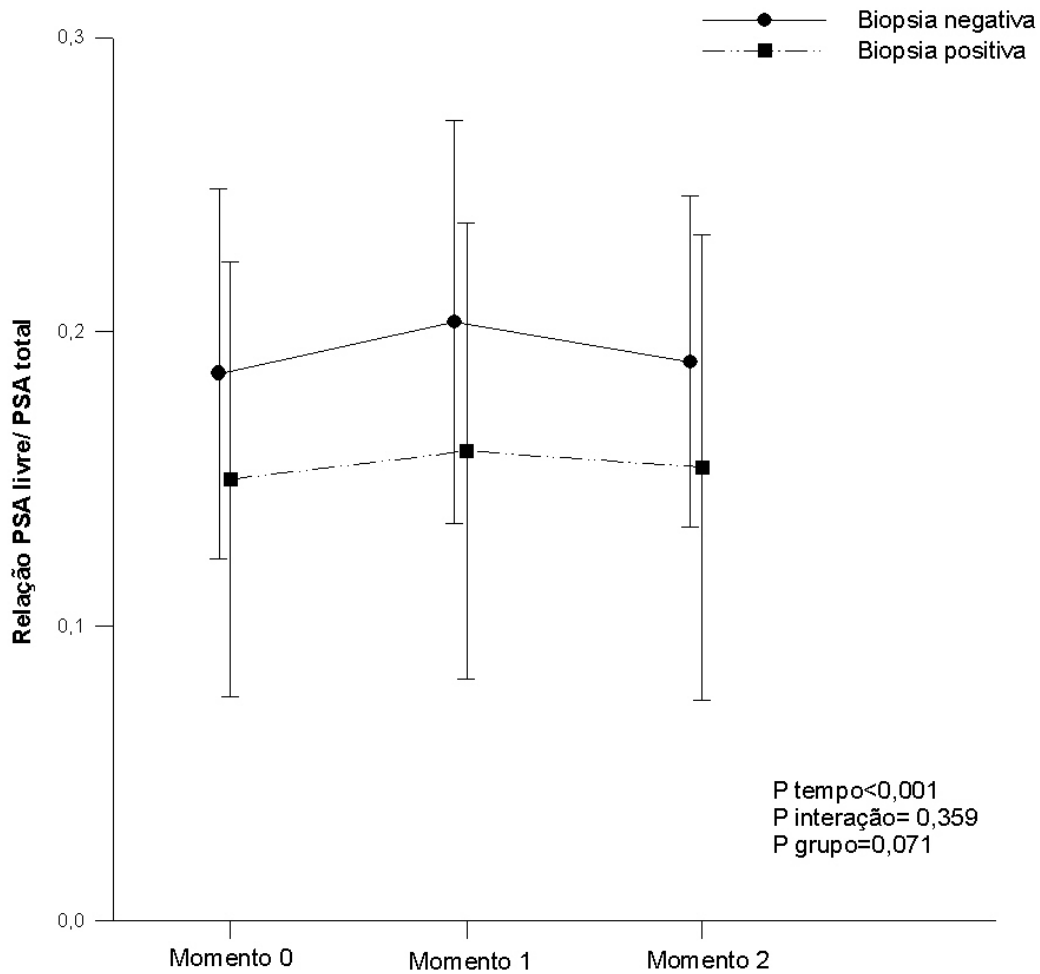
Dot-plot representing percentage variation of total PSA for each men according age cut-off 60 years-old and prostate volume cut-off 40 cc.

Graphic 7: Distribution of men without prostate cancer according age and prostate volume. Regarding percentage change of free PSA collection interval before and 1-hour after exercise.



Dot-plot representing percentage variation of free PSA for each men according age cut-off 60 years-old and prostate volume cut-off 40 cc.

Graphic 8: Free/total PSA value over time mean variation in men with and without prostate cancer.



Index free/total PSA where “momento 0” means sample collected before exercise and “momento 1” and “momento 2” represent 1-hour and 24-hour after exercise, respectively. Circumferential dot mean value in men without prostate cancer while square one represent mean value in men with prostate cancer. “P tempo” represent P value comparing time of sample collection.

7.2 Termo de Consentimento Informado

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

EU,.....

RG DE NÚMERO.....

CONCORDO COM A MINHA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO CIENTÍFICO “OS EFEITOS NOS NIVEIS DE PSA TOTAL E LIVRE EM PACIENTES SUBMETIDOS A EXERCÍCIO FÍSICO”, TENDO SIDO INFORMADO DO OBJETIVO DO ESTUDO QUE É VERIFICAR FATORES ASSOCIADOS AO AUMENTO DO PSA (ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO), MARCADOR LABORATORIAL RELACIONADO AO CÂNCER DE PRÓSTATA EM PESSOAS DE MINHA FAIXA ETARIA; FUI INFORMADO, IGUALMENTE, QUE OS RISCOS DE UMA PUNÇÃO VENOSA PARA COLETA DE SANGUE SÃO INFREQUENTES E OS MAIS COMUNS SÃO:

-PEQUENA DOR OU MANCHA ROXA. RARAMENTE ALGUMA INFLAMAÇÃO LOCAL.

TAMBÉM FUI ESCLARECIDO DE QUE OS DADOS OBTIDOS COM ESTA VÃO-ME SER INFORMADOS, QUE NÃO GARANTEM TRATAMENTO ADICIONAL SE INDICADO E QUE NÃO SERÃO EXPOSTOS OU DIVULGADOS DELIBERADAMENTE E APENAS EM AMBIENTES CIENTÍFICOS SEM MINHA IDENTIFICAÇÃO.

PORTO ALEGRE,..... DE.....DE.....

.....

ASSINATURA DO PACIENTE

PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELO PROJETO: Prof. Dr. Walter J. Koff, chefe
do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Fone 3316.8132 e 2101.8000

Dr. Carlos Daniel Jaeger, urologista,

mestrando, HCPA-UFRGS

Fone 9965.3366

.....

ASSINATURA DO PESQUISADOR

25 de setembro de 2005

Projeto: 05-338

Pesquisadores:

WALTER JOSÉ KOFF

CARLOS DANIEL DE OLIVEIRA JAEGER

Complementando laudo orçamentário do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre anexo, venho por meio desta solicitar verba para despesas com o projeto de Pesquisa – CAPES - acima citado, a ser realizado no HCPA.

Nas despesas, taxa mensal de bancada de R\$60,00/ mês, para oito meses (total= R\$480,00), incluídas neste valor gastos de material de coleta, centrifugação e preservação das amostras de soro, e gastos unitários de R\$11,73 para cada exame de PSA total ou livre realizado. Totalizando seis amostras (PSA total e livre dosados em três dias consecutivos) para cada paciente, 22 pares de pacientes: 264 exames ou R\$ 3096,72.

Então, teremos como despesas totais do projeto **R\$3576,72 (três mil quinhentos e setenta e seis reais e setenta e dois centavos)**, verba a ser paga à Unidade de Pesquisa Biomédica do HCPA.

À disposição para quaisquer esclarecimentos, esperamos ter atendido às diligências colocadas por esta comissão.

Prof. Walter José Koff
Orientador

Carlos Daniel de Oliveira Jaeger
Pesquisador

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)