

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA



Renata Fernandes dos Santos

O aprimoramento da detecção do câncer de próstata a partir da densidade obtida entre a razão do índice de saúde da próstata e o volume prostático (PHID) - uma revisão de escopo

Florianópolis, SC

2022

Renata Fernandes dos Santos

O aprimoramento da detecção do câncer de próstata a partir da densidade obtida entre a razão do índice de saúde da próstata e o volume prostático (PHID) - uma revisão de escopo

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a Beatriz Garcia Mendes Borba

Florianópolis, SC

2022

Renata Fernandes dos Santos

Título: O aprimoramento da detecção do câncer de próstata a partir da densidade obtida entre a razão do índice de saúde da próstata e o volume prostático (PHID) - uma revisão de escopo

O presente Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica foi considerado adequado e aprovado em sua integralidade.

Florianópolis, 18 de março de 2022.

Banca Examinadora:

Prof.^a. Dr.^a Beatriz Garcia Mendes Borba
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a. Dr.^a Liliete Canes Souza Cordeiro
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a. Dr.^a Ziliani da Silva Buss
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico esta conquista para Adélia, Evaldo, Alan e Eloiza. Família, sem vocês nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por ter me dado perseverança e saúde em toda minha trajetória na graduação;

Aos meus pais, Adélia e Evaldo, dois professores que desde cedo me ensinaram que a educação é o caminho. Obrigada do fundo de meu coração por todo apoio, incentivo e amor depositado em mim. Vocês são minha fortaleza;

À minha irmã Eloiza e ao meu cunhado Ulysses por me acolherem tão bem durante tempos tortuosos. Sempre dispostos em ajudar e compartilhar. Sou imensamente grata a vocês;

À meu irmão Alan e minha cunhada Gisele que sempre estiveram presentes, ajudando de várias formas e torcendo pela minha vitória;

Às minhas pequenas sobrinhas Agata e Luiza, que muitas vezes foram meu ponto de alegria e aconchego;

Às amigas que fiz durante a graduação, Kamylla e Ketlyn. Obrigada por tantos momentos incríveis compartilhados na cantina do CCS, na grama em frente a reitoria, na sala de aula, nos laboratórios, na vida. Vocês tornaram essa jornada mais leve e feliz;

Aos meus amigos de longa data, Etiene, Guinter, Vinicius, Iasminy e Katarine. Ter a amizade de vocês na vida é um presente. Obrigada por mesmo de longe, torcerem por mim;

À minha orientadora e professora querida, Beatriz, pelas horas dedicadas à realização deste trabalho e por todo o apoio envolvido;

À banca examinadora, por aceitar participar deste trabalho ajudando a torná-lo ainda melhor;

E por fim, agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina. Minha segunda casa por tantos anos, obrigada pelo ensino gratuito e de qualidade.

"Para chegar a realidade, uma ideia começa por se apoderar de espíritos fervorosos e escraviza-os; a partir desse momento, eles pertencem-lhe e não veem diante de si se não o objetivo a atingir. Por vezes, esse objetivo parece intangível: quanto mais nos adiantamos, mais ele nos parece distante. Mas que importa? Os escravos de uma ideia são incapazes de desanimar."

(Marie Curie)

RESUMO

O câncer de próstata é o tipo mais comum de câncer entre a população masculina e a utilização do biomarcador Antígeno Específico da Próstata (PSA) para triagem e monitoramento da doença possui inúmeras controvérsias, principalmente relacionada com a sua falta de especificidade para a doença. Seu uso acrítico resulta em sobrediagnósticos, biópsias e tratamentos excessivos, diminuindo muitas vezes a qualidade de vida dos pacientes. Diante deste fato, esforços intensivos estão focados em estratégias derivadas de moléculas da própria síntese do PSA para melhorar o diagnóstico, o manejo clínico dos pacientes além de diferenciar os cânceres clinicamente significativos dos insignificantes. Dentre as estratégias atuais, a densidade derivada da razão entre o Índice de Saúde da Próstata e o volume prostático (PHID) apresenta-se como um possível candidato. Desta forma, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de escopo sobre a utilização desse biomarcador, a fim de verificar sua eficácia no aprimoramento da detecção do câncer de próstata. A estratégia de busca e seleção dos estudos foram baseadas na estratégia PICOS (problema de saúde= câncer de próstata, intervenção= PHID, controle=PHI, desfecho= aprimorar a detecção do câncer de próstata; e desenho do estudo= estudos primários e secundários). Foram buscados artigos no PubMed, EMBASE e Web of Science usando descritores e termos livres combinados por operadores booleanos. Três revisores independentes selecionaram os estudos aplicando os critérios de inclusão e exclusão que resultou na seleção de 09 estudos. Os resultados desta revisão de escopo destacaram em sua grande maioria que a PHID atinge valores da Área sob a Curva Característica de Operação do Receptor (AUC) mais elevados em comparação com outros derivados do PSA. Sua utilização para aprimorar a detecção do câncer de próstata e especialmente, para o câncer de próstata clinicamente significativo, parece ser eficaz podendo ser utilizada para prevenção progressiva da doença, reduzindo sobrediagnóstico, biópsias e tratamentos desnecessários. No entanto, os dados disponíveis para apoiar esse achado são limitados e mais estudos sobre sua abordagem são necessários. Dentre eles, avaliar o possível impacto clínico da confiabilidade e variabilidade da medição do volume da próstata, definir pontos de corte mais precisos e adicionar exames de imagens mais robustos, como a ressonância magnética.

Palavras-chave: Câncer de Próstata, Índice de Saúde da Próstata, PHI, Densidade Índice de Saúde da Próstata, PHID, Volume prostático.

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common type of cancer among the male population and the use of the Prostate Specific Antigen (PSA) biomarker for screening and monitoring of the disease has numerous controversies, mainly related to its lack of specificity for the disease. Its uncritical use results in overdiagnosis, biopsies and overtreatment, decreasing patients' quality of life. Given this fact, intensive efforts are focused on strategies derived from molecules of PSA synthesis itself to improve the clinical management of patients and differentiate clinically significant cancers from insignificant ones. Among the current strategies, the density derived from the ratio between the Prostate Health Index (PHI) and the prostate volume (PV) (PHID) presents itself as a possible candidate. Thus, this work aimed to carry out a scope review on the use of this possible biomarker, in order to verify its effectiveness in improving the detection of prostate cancer. The search strategy and selection of studies were based on the acronym PICOS. Searching PubMed, EMBASE and Web of Science articles using descriptors and free terms combined by boolean operators. Three independent reviewers selected the studies applying the inclusion and exclusion criteria which resulted in the inclusion of 09 studies. The results of this study mostly highlighted that the PHID reaches values of the Area under the Characteristic Curve of Operation of the Receiver (AUC) in comparison with other derivatives of the PSA. Its use to improve the detection of prostate cancer, and especially for clinically significant prostate cancer, seems to be effective and can be used for the progressive prevention of the disease, reducing overdiagnosis, biopsies and unnecessary treatments. However, the data available to support this finding is limited and further studies on its approach are needed. Among them, evaluate the possible clinical impact of the reliability and variability of the measurement of prostate volume (PV), define more precise cut-offs and add more robust imaging tests, such as magnetic resonance imaging (MRI).

Keywords: Prostate Cancer, Prostate Health Index, PHI, Density Prostate Health Index, PHID, Prostate Volume.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia PICOS.....	20
Quadro 2 – Estratégia de Pesquisa.....	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de fluxo PRISMA 2020.....	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC: Área sob a Curva Característica de Operação do Receptor

BPSA: Antígeno Específico da Próstata Benigno

DCA: Análise da Curva de Decisão

DRE: Exame de Toque Retal

fPSA: Antígeno Específico da Próstata livre

GS: Escore de Gleason

HPB: Hiperplasia Prostática Benigna

iPSA: Antígeno Específico da Próstata Intacto

PCa: Câncer de Próstata

PCacs: Câncer de Próstata Clinicamente Significativo

PHI: Índice de Saúde da Próstata

PHID: Densidade Índice de Saúde da Próstata

PR: Prostatectomia Radical

PSA: Antígeno Específico da Próstata

PSAD: Densidade do Antígeno Específico da Próstata

RM: Ressonância Magnética

ROC: Características Operacionais do Receptor

TRUS: Ultrassonografia Transretal

VP: Volume da Próstata

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	OBJETIVO GERAL.....	19
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
4	METODOLOGIA	20
4.1	IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS RELEVANTES.....	21
4.2	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	22
4.3	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	23
4.4	SÍNTESE DE DADOS.....	23
5	RESULTADOS	24
5.1	PESQUISA DA LITERATURA.....	24
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	25
5.3	PRINCIPAIS RESULTADOS.....	25
5.3.1	Câncer de Próstata Geral	25
5.3.2	Câncer de Próstata Clinicamente Significativo	27
6	DISCUSSÃO	29
7	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	32
	APÊNDICE A	44
	ANEXO A	53

1 INTRODUÇÃO

Os cânceres, de uma forma geral, formam-se devido ao crescimento e multiplicação descontrolada de determinados tecidos, adquirindo forma de tumor (TOFANI *et al.*, 2007). O tumor é formado pela expansão clonal de uma única célula precursora que sofreu alterações em seu ácido desoxirribonucleico (DNA), ou seja, desenvolveu mutações genéticas. A partir disso, ocorre proliferações anormais, descontroladas e autônomas, na qual as células reduzem ou perdem a capacidade de se diferenciar em consequência de alterações nos genes responsáveis em fazer reparos no DNA modificado (KUMAR *et al.*, 2010; BRASIL, 2020).

O câncer constitui, assim, um problema de saúde pública para o mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo prolongamento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional que estão relacionados à evolução da medicina, administração de antibióticos e vacinas, e ao aprimoramento dos métodos para diagnosticar a doença. Além disso, a população está mais exposta a alguns fatores de risco para o câncer, especialmente aqueles associados à melhoria do desenvolvimento socioeconômico com a incorporação de hábitos e atitudes relacionados à urbanização (sedentarismo, tabagismo, alimentação inadequada, entre outros) (BRAY *et al.*, 2018).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), no Brasil, o câncer de próstata (PCa) é o tipo mais comum de câncer entre a população masculina, representando 29% dos diagnósticos da doença no país. Considerado um câncer da terceira idade, estimam-se no Brasil 65.840 casos novos de PCa para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens (BRASIL, 2019).

Fatores de risco estabelecidos para PCa estão relacionados à idade avançada, uma vez que a incidência para a doença aumenta notavelmente após os 55 anos de idade, seguindo uma tendência semelhante a outros cânceres epiteliais (FERLAY *et al.*, 2014). Outro ponto importante são grupos raciais e étnicos que apresentam diferenças marcantes na incidência e mortalidade, na qual indivíduos da raça negra apresentam maior probabilidade de desenvolvimento deste tipo de câncer (PERNAR *et al.*, 2018). Vale também salientar a importância da hereditariedade como fator de risco, onde homens com parentesco de primeiro grau com portador de carcinoma de próstata tem um risco duas vezes maior de desenvolver a doença (DORNAS *et al.*, 2008). O risco é ainda maior se os membros afetados da família foram diagnosticados antes dos 65 anos de idade (SUPIT *et al.*, 2013). Fatores relacionados com o

estilo de vida, como dietas ricas em gordura, carne e produtos lácteos, suplementação com vitamina D e cálcio, tabagismo, obesidade, consumo de álcool também podem ocasionar o surgimento da doença. Estudos também apontam que infecções sexualmente transmissíveis podem influenciar na probabilidade do desenvolvimento do PCa (SMITH *et al.*, 2013).

A próstata é uma glândula ímpar integrante do sistema genital masculino. Situa-se na cavidade pélvica, logo abaixo da bexiga urinária e é atravessada pela uretra (DANGELO; FATTINI, 2001). É uma glândula acessória que produz e armazena o líquido prostático de natureza alcalina. Adicionado ao ejaculado, nutre e aumenta a mobilidade dos espermatozoides pois é capaz de neutralizar o pH ácido da vagina e também as secreções ácidas provenientes do canal deferente (MOORE; DALLEY; AGUR, 2014). Com o envelhecimento, a próstata pode adquirir um aumento benigno, chamado Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), ou desenvolver o PCa (TOFANI; VAZ, 2007).

O diagnóstico do PCa é feito pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da próstata guiada por ultrassonografia transretal (TRUS), exame de imagem amplamente empregado para essa técnica. Esta modalidade de imagem foi muito utilizada para o estadiamento local do PCa na década de 1980, quando os cânceres tendiam a ser mais avançados e conseqüentemente possuíam volumes maiores, fáceis de serem apalpados (FÜTTERER *et al.*, 2009). No entanto, na época presente, os tumores são identificados em estágio menos avançado e a disseminação extra-prostática extensa é incomum (SAUVAIN *et al.*, 2003; RAVIZZINI *et al.*, 2009). Desta forma, a ressonância magnética (RM) oferece a mais alta resolução espacial entre as modalidades de imagem disponíveis atualmente e permite a melhor representação da anatomia interna da próstata, bem como seus contornos. Portanto, a RM pode ser usada para a detecção e estadiamento da doença (RAVIZZINI *et al.*, 2009; AIGNER *et al.*, 2010). Porém, a indicação da biópsia deve ser considerada após o rastreamento do PCa ser realizado por meio do exame de toque retal (DRE) e da dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA) na qual precisam apresentar alterações (BRASIL, 2002).

O DRE é considerado um componente importante na avaliação clínica em homens com suspeita de PCa. É um procedimento de baixo custo, rápido e que permite verificar a presença de nódulos na glândula, avaliando o tamanho, consistência e forma da próstata (AMORIM *et al.*, 2011). Apesar disso, apresenta algumas limitações, uma vez que somente possibilita a palpação das porções posterior e lateral da próstata, deixando 40% a 50% dos tumores fora do seu alcance. Depende também do treinamento e experiência do examinador para conduzir um exame íntimo como esse (GLEISNER *et al.*, 2020). Existem ainda obstáculos relacionados com o preconceito devido a aplicação do método, que geram resistências e rejeições de parcela

significativa dos pacientes, interferindo na promoção e cuidado da saúde destes homens (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Já o biomarcador PSA, introduzido na década de 1990, revolucionou o diagnóstico e o tratamento do PCa (NEWCOMER *et al.*, 1997). Seu nível elevado na corrente sanguínea é considerado um importante marcador biológico para algumas doenças da próstata, entre elas, o câncer, sendo amplamente utilizado no rastreamento, prognóstico e monitorização da doença (THOMPSON *et al.*, 2007). O *National Cancer Institute* define biomarcador como molécula biológica encontrada no sangue, fluidos corporais ou tecidos que podem ser objetivamente medidos e avaliados em processos biológicos normais, anormais ou em condições de doença patogênica (ILYIN *et al.*, 2004; SAWYERS *et al.*, 2008).

O PSA, também conhecido como calicreína humana 3 (hk3), é uma serino protease regulada por andrógenos produzida em concentrações elevadas no epitélio ductal e acinar prostático (TAKAYAMA *et al.*, 1997). No fluido seminal, o PSA possui a função de clivar a semenogelina, proteína envolvida na formação da matriz de gel que envolve os espermatozoides ejaculados, levando à liquefação do sêmen (LILJA *et al.*, 1987). Em homens saudáveis com arquitetura glandular normal, o PSA enzimaticamente ativo é confinado dentro da próstata. Apenas uma pequena quantidade de PSA extravasa para a circulação, resultando em uma concentração um milhão de vezes menor no soro (<4 ug/L) do que no plasma seminal (0,5 - 5 g/L). A interrupção da arquitetura prostática normal por câncer, aumento benigno, inflamação ou trauma podem levar a concentrações elevadas no soro dos pacientes (STEPHAN *et al.*, 2007).

Embora haja variações nos valores séricos de PSA de acordo com a idade e com a ancestralidade dos indivíduos, de um modo geral, valores de PSA séricos inferiores à 2,5 ng/mL classificam um resultado como negativo, valores intermediários entre 2,5 e 10,0 ng/mL classificam-no como valores indeterminados, sendo também chamados de “zona cinza” e valores acima de 10,0 ng/mL podem indicar a presença de um câncer já instalado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

O PSA existe em diferentes formas no sangue: 70 – 90% da proteína é complexada com inibidores de protease, especialmente com $\alpha 1$ -antiquimotripsina, e o restante existe em uma forma descomplexada ou livre. O PSA livre no soro é composto de três formas principais: proPSA, PSA benigno (BPSA) e PSA intacto (iPSA) que é inativo (MIKOLAJCZYK *et al.*, 2002).

O BPSA é uma forma degradada de PSA, quase idêntica ao PSA nativo maduro com alguns aminoácidos modificados. Enquanto a associação do PSA intacto com doenças que

envolvem a próstata é desconhecida (HORI *et al.*, 2012), estudos imunohistoquímicos mostraram que BPSA é expresso preferencialmente na zona de transição da próstata, associada com HPB (MIKOLAJCZYK *et al.*, 2000). Em contraste, os proPSA são expressos quase que exclusivamente na zona periférica da próstata, onde a maioria dos cânceres surgem (MIKOLAJCZYK *et al.*, 2000). Existem várias isoformas de proPSA e a nomenclatura dessas é baseada no comprimento do peptídeo pró-líder. A isoforma de proPSA de 7 aminoácidos ([-7] proPSA) sofre clivagem proteolítica pela enzima calicreína humana 2 e tripsina para produzir PSA ativo. Porém, pode ocorrer produção de formas truncadas a partir da degradação parcial do [-7] proPSA, originando comprimentos de peptídeo pró-líder mais curtos. Isto é, com 2 aminoácidos ([-2] pro-PSA), 4 aminoácidos ([-4] pro-PSA), 5 aminoácidos ([-5] pro-PSA) que podem ser medidos em soro usando imunoenaios (MIKOLAJCZYK *et al.*, 2001; CHAN *et al.*, 2003).

Desde a sua descoberta em 1979 e sua aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos no ano de 1986, a determinação do PSA proporcionou um avanço significativo no diagnóstico e prognóstico do PCa. No entanto, este biomarcador possui limitações principalmente nos estágios iniciais da doença que incluem a falta de especificidade e incapacidade de discriminar cânceres clinicamente significativos¹ de cânceres clinicamente insignificantes². Nenhum valor de referência aparentemente seguro foi estabelecido, especialmente na faixa de 2 - 10 ng/mL onde condições benignas e malignas da próstata frequentemente coexistem (THOMPSON *et al.*, 2004; HORI *et al.*, 2012). Embora concentrações mais elevadas de PSA sejam um forte indicador do risco de PCa, a medição do PSA não é específica para o PCa e é influenciada por outros fatores que rompem a membrana basal da glândula, como HPB, prostatite e outras condições benignas (NADLER *et al.*, 1995).

O uso indiscriminado deste biomarcador submete o paciente a biópsias desnecessárias levando-o ao sobrediagnóstico (ou seja, detectar cânceres que provavelmente não iriam causar no futuro morbidade e mortalidade) e tratamento excessivo em homens com doença indolente. Assim, a doença não afetaria sua longevidade ou qualidade de vida se a triagem não tivesse sido realizada (WALTER *et al.*, 2006; HORI *et al.*, 2012; FENTON *et al.*, 2018). As complicações resultantes da biópsia podem incluir infecção, dor, sangramento, retenção urinária e hematúria (PINSKY *et al.*, 2013). Uma biópsia positiva pode levar ao tratamento como prostatectomia

¹ Cânceres clinicamente significativos: Tumor agressivo que se desenvolve rapidamente com possível extensão extra-prostática (metástase).

² Cânceres clinicamente insignificantes: Tumor não agressivo, indolente e de desenvolvimento lento, confinada ao órgão.

radical (PR) ou radioterapia, resultando em um risco aumentado de complicações, como impotência, incontinência e problemas intestinais (DONOVAN *et al.*, 2016). Já o DRE, utilizado tradicionalmente com o PSA para complementar a clínica, pode acarretar ao paciente hematúria e infecção, podendo resultar em internação hospitalar (VARZIN *et al.*, 2004).

Diante disso, a maioria das diretrizes publicadas opõe-se a triagem do PCa em massa, mas recomendam a triagem em homens 55-69 anos seguindo a prática de tomada de decisão compartilhada (SANDA *et al.*, 2018). Essa tomada de decisão compartilhada deve incluir uma discussão entre o homem e seu profissional de saúde sobre os potenciais danos e benefícios do processo de triagem e o provável impacto resultante na saúde e qualidade de vida. Além disso, a maioria dos especialistas desencorajam a triagem em homens com <10-15 anos de expectativa de vida (MOTTET *et al.*, 2017; SANDA *et al.*, 2018).

Mediante o exposto, é possível dizer que atualmente não há marcadores séricos que diferenciem doenças clinicamente relevantes de doenças benignas da próstata, principalmente em estágios iniciais da doença. Esforços intensivos estão atualmente focados no aperfeiçoamento de biomarcadores já utilizados na clínica, otimizando estratégias com derivados do próprio PSA para melhorar o manejo clínico dos pacientes e buscar detectar com precisão o PCa, mas também diferenciar os cânceres clinicamente significativos dos insignificantes. Entre eles pode-se citar o [-2] pro-PSA, biomarcador promissor para o PCa (BOEGEMANN *et al.*, 2015).

As concentrações das quatro diferentes isoformas truncadas de proPSA estão aumentados na zona periférica da próstata e, portanto, foram considerados mais específicos para o câncer. Desses, o [-2] proPSA mostrou ser mais pronunciado em homens com PCa em comparação com homens que possuem biópsias negativas (MIKOLAJCZYK *et al.*, 2001; BOEGEMANN *et al.*, 2015). Como [-2] pro-PSA não pode ser mais clivado pela caliceína humana 2, essa isoforma acumula-se preferencialmente no soro de homens com a doença (CARY *et al.*, 2013; HORI *et al.*, 2012; MIKOLAJCZYK *et al.*, 2001). Com isso, estudos estão focados na sua utilização para detecção precoce e para determinar a agressividade da doença (HORI *et al.*, 2012).

Com o aumento das evidências positivas para o papel de [-2] proPSA na detecção inicial do PCa, a empresa Beckman Coulter Inc. desenvolveu um algoritmo matemático chamado de Índice de Saúde da Próstata (*Prostate Health Index - PHI*), aprovado nos Estado Unidos pela FDA (*Food and Drug Administration*) em junho de 2012. Sua especificidade maior provém da combinação de três tipos diferentes de PSA: PSA total (PSA complexado + PSA livre), PSA livre e [-2] proPSA, combinados na fórmula matemática $PHI = ([-2] \text{ proPSA}/\text{PSA livre}) \times$

$\sqrt{\text{PSA}}$ total (CATALONA *et al.*, 2011). Esse teste tem como objetivo específico distinguir condições prostáticas benignas e cancerosas em homens com concentrações de PSA de 4 - 10 ng/mL, auxiliando no rastreamento primário e reduzindo biópsias desnecessárias (SARTORI *et al.*, 2014; LACALLE *et al.*, 2015). Estudos demonstraram que o PHI tem maior precisão na previsão do câncer em comparação com o PSA e valores mais altos estão associados com cânceres mais agressivos (BOEGEMANN *et al.*, 2015; TAN *et al.*, 2019; FERRO *et al.*, 2020; AKDOGAN *et al.*, 2020).

Em uma nova estratégia para aperfeiçoar a capacidade discriminativa do PHI, alguns autores exploraram recentemente a hipótese da associação entre o PHI e o volume da próstata (VP), chamada de PHID, onde o valor de PHI é dividido pelo VP realizado através de TRUS ou RM (TOSOIAN *et al.*, 2017; BARISIENE *et al.*, 2020; GARRIDO *et al.*, 2021). A estratégia deriva da utilização da densidade do PSA (PSAD), quociente de PSA total sérico dividido pelo VP. Este método demonstrou ter capacidade prognóstica superior ao PSA, especialmente para detectar formas mais agressivas da doença (FRIEDERSDORFF *et al.*, 2017; AMINSHARIFI *et al.*, 2018). O mecanismo desta técnica está relacionado com as células malignas que produzem concentrações elevadas de PSA além do que é esperado, originando um VP superior ao encontrado em hiperplasias (BABAIAN *et al.*, 1990). Dessa forma, semelhante ao PSAD, a PHID poderia aprimorar ainda mais a detecção de cânceres clinicamente significativos (PCacs) (FRIEDERSDORFF *et al.*, 2017).

Em vista dos argumentos apresentados, é necessário encontrar novas ferramentas de diagnóstico para o PCa que possam diminuir biópsias desnecessárias, evitando sobrediagnóstico e tratamento excessivos, mas também auxiliar na busca de cânceres iniciais fornecendo um diagnóstico precoce para que o paciente apresente chances maiores de cura e aumento de sobrevida. Dadas as evidências recentes e ainda não suficientemente exploradas sobre as possíveis vantagens do PHID no diagnóstico do PCa este trabalho possui a seguinte problemática: a utilização da densidade obtida entre a razão do índice de saúde da próstata e o volume prostático (PHID) é eficaz no aprimoramento da detecção do câncer de próstata?

2 JUSTIFICATIVA

É reconhecido que o rastreio universal do PCa pelo DRE e PSA é controverso e que a literatura traz dados conflitantes, especialmente com relação aos prejuízos potenciais *versus* impacto na mortalidade. A utilidade do PSA é questionada devido a sua baixa especificidade e utilização em larga escala que ocasiona tratamentos excessivos e sobrediagnóstico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2018).

A evolução clínica do PCa ainda não é bem conhecida. Sabe-se que alguns tipos de cânceres podem crescer de forma rápida, espalhar-se para outros órgãos e levar à morte, enquanto outros possuem comportamento indolente, crescendo de forma lenta, sem chegar a apresentar sinais durante a vida e nem a ameaçar a saúde do homem (BELL *et al.*, 2015; SCHRÖDER *et al.*, 2014).

Diante dos fatos, estudos científicos sobre novos biomarcadores e estratégias que possam aprimorar a detecção do PCa foram desenvolvidos ao longo do tempo para melhorar o diagnóstico da doença. Desta forma, esse projeto de pesquisa propõe-se realizar uma revisão de escopo sobre uma das mais recentes estratégias introduzidas nesse contexto, o PHID.

A revisão de escopo possui um processo de pesquisa ampla, permitindo reprodutibilidade, transparência e confiabilidade nos resultados a partir da síntese da literatura científica. Portanto, existe uma real necessidade de se explorar esse tema de forma qualificada e ampla, e para isso, neste estudo, serão aplicadas ferramentas metodológicas de alto rigor científico para gerar evidências de confiança e de alto nível como as recomendações PRISMA (MOHER *et al.*, 2009). Essa estratégia espelha-se na Saúde Baseada em Evidência, na qual, a pesquisa científica utiliza uma metodologia rigorosa para evidenciar de forma segura e com alta qualidade os resultados encontrados por diferentes estudos (CANTO *et al.*, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de escopo sobre a utilização da densidade obtida entre a razão do índice de saúde da próstata e o volume prostático, a PHID, a fim de verificar sua eficácia no aprimoramento da detecção do câncer de próstata.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a eficácia da PHID para detecção do câncer de próstata geral/total;
- Verificar a eficácia da PHID para detecção do câncer de próstata clinicamente significativo.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão de escopo com propósito de explorar a utilização da PHID na detecção do PCa. O estudo de escopo tem como objetivos mapear os principais conceitos que apoiam determinada área de conhecimento, examinar a extensão, alcance e natureza da investigação, sumarizar e divulgar os dados da investigação e identificar as lacunas de pesquisas existentes (ARKSEY *et al.*, 2005; MENEZES *et al.*, 2015).

Esta revisão de escopo foi conduzida de acordo com as recomendações metodológicas (ARKSEY *et al.*, 2005; COLQUHOUN *et al.*, 2014; LEVAC *et al.*, 2010) e as orientações do método *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) Checklist (MOHER *et al.*, 2009; TRICCO *et al.*, 2018).

A formulação da pergunta científica foi baseada na estratégia PICOS (problema de saúde= câncer de próstata, intervenção= PHID, controle=PHI, desfecho= aprimorar a detecção do câncer de próstata; e desenho do estudo= estudos primários e secundários) (Quadro 1). Dessa forma, a pergunta científica elaborada foi: A PHID é eficaz para aprimorar detecção do câncer de próstata?

Quadro 1 – Estratégia PICOS.

PICOS	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Problema de Saúde	Câncer de próstata	Hiperplasia Prostática Benigna, Prostatite
Intervenção	PHID	Biomarcadores não sorológicos
Controle	PHI	Não se aplica
Desfecho	Aprimorar a detecção do câncer de próstata	Desfecho não laboratorial
Desenho do estudo	Ensaio clínico e observacional, revisão sistemática ou metanálise e diretrizes clínicas/ registro de prática clínica	Revisão, carta, resumo da conferência, editorial, tese, correspondência, dissertações
Questão de Pesquisa	A PHID é eficaz para aprimorar detecção do câncer de próstata?	

Fonte: PICOS strategy for studies of intervention (Needleman IG, 2002; Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. England: John Wiley & Sons, Ltd; 2011)

4.1 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS RELEVANTES

Os artigos foram buscados em periódicos a partir da pesquisa sistemática em três bases de dados: PubMed, EMBASE e Web of Science, no período de outubro de 2021 a janeiro de 2022. Na pesquisa foram incluídos operadores booleanos (AND/OR/NOT) e palavras-chave para *prostate cancer*, *prostate health index*, *prostate health index density*. Como estratégia de busca também foi utilizado a terminologia Medical Subject Headings (MeSH) do PubMed/Medline (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

O piloto da estratégia de busca no PubMed foi realizado a partir do serviço de orientação para pesquisa em bases de dados do Portal de Atendimento Institucional da BU/UFSC, o qual disponibilizou o auxílio de uma bibliotecária para busca na base de dados. Foram utilizados Mesh terms e operadores booleanos separando em blocos de pesquisa seguindo a sigla PICOS: bloco 1 (*prostate cancer*) AND bloco 2 (PHI OR *prostate health index*) AND bloco 3 (PHID OR *prostate health index density*) (Quadro 2). O revisor especialista validou a pesquisa no PubMed, sendo utilizado como base para a pesquisa nas demais bases de dados.

Foram aplicados filtros de restrição de artigos publicados nos idiomas: inglês, português e espanhol, sem restrição de tempo de publicação. Todos os artigos identificados nas pesquisas foram transferidos para um software gerenciador de referência (My Web EndNote, Thomson Reuters) e todas as duplicatas foram removidas. Finalmente, a seleção dos estudos foi elegível no aplicativo de celular e web Rayyan QCRI (<https://www.rayyan.ai/>).

Quadro 2 – Estratégia de Pesquisa.

Busca	PubMed	EMBASE	Web of Science
Bloco 1 Prostate Cancer #1	((("Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms" OR "Cancer of Prostate" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostate Cancer" OR "Prostate Cancers" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostatic Cancer" OR "Prostatic Cancers" OR "Prostatic Neoplasm"))	((("Prostatic Neoplasms" OR "Cancer of Prostate" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostate Cancer" OR "Prostate Cancers" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostatic Cancer" OR "Prostatic Cancers" OR "Prostatic Neoplasm"))	((("Prostatic Neoplasms" OR "Cancer of Prostate" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostate Cancer" OR "Prostate Cancers" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostatic Cancer" OR "Prostatic Cancers" OR "Prostatic Neoplasm"))
Bloco 2 Prostate Health Index #2	("Prostate Health Index" OR "PHI")	("Prostate Health Index" OR "PHI")	("Prostate Health Index" OR "PHI")
Bloco 3 Prostate Health Index Density #3	(Density OR densities OR "PHID"))	(Density OR densities OR "PHID"))	(Density OR densities OR "PHID"))
Combinação	(#1 AND #2 AND #3) = 42	(#1 AND #2 AND #3) = 33	(#1 AND #2 AND #3) = 43

Fonte: Autor, 2021.

4.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

De acordo com a estratégia PICOS foram estabelecidos os critérios de elegibilidade (OCONNOR *et al.*, 2008) (Quadro 1). Neste estudo, foram incluídos estudos originais (primário e secundário) em humanos. Artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados até janeiro/2022, com *free full text* disponível foram selecionados. Foram excluídos artigos no formato de comentários, carta, editorial, estudos *in vitro* e *in vivo*, conferência, resumos de eventos, estudos em células e animais, teses e dissertações. Dois alunos realizaram a primeira etapa de seleção de forma independente e às cegas, a partir dos títulos e resumos. Em caso de divergência, outro revisor (*expert* no assunto) determinou a inclusão ou exclusão do estudo. A segunda etapa para a seleção dos artigos foi realizada a partir da leitura dos artigos em texto

completo na forma de *Portable Document Format* (PDF), pelos estudantes, e em caso de discordância, novamente o *expert* chegou a um consenso para determinar a inclusão final.

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Após a seleção dos artigos, os seguintes dados foram registrados em uma planilha no Excel: autor (es), ano, país, objetivo do estudo, tipo de estudo, análise estatística, critérios de inclusão, resultados relevantes sobre o câncer de próstata total e clinicamente significativo, vieses, limitações dos estudos e principais conclusões. Dois estudantes extraíram os dados independentemente, e o *expert* realizou a validação em pares para garantir a precisão antes da fase de síntese dos dados.

4.4 SÍNTESE DE DADOS

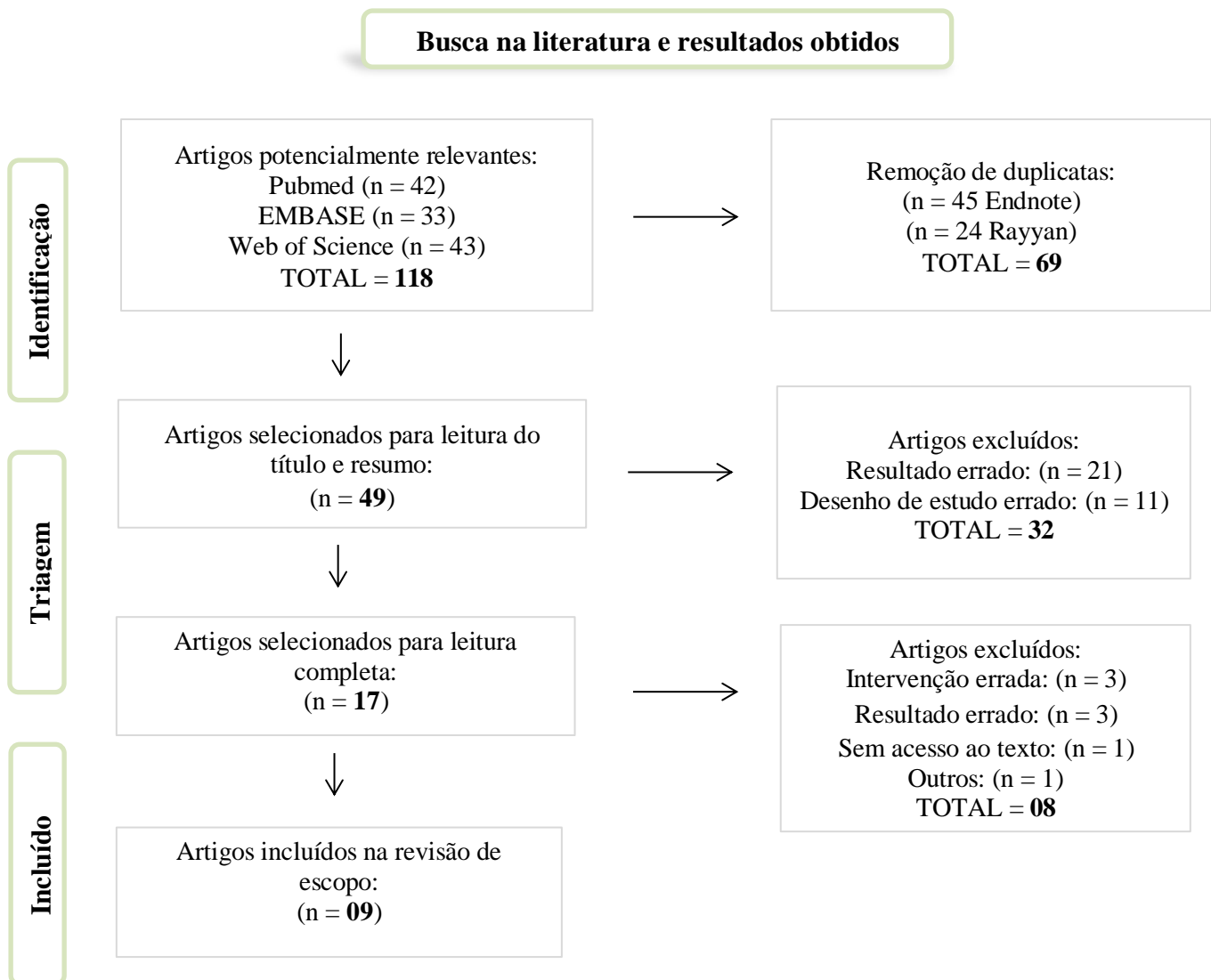
Inicialmente, realizou-se uma síntese narrativa dos resultados encontrados, agrupando os estudos de acordo com a sucessão e conexão dos dados obtidos, classificando-os em PCa geral e PCacs. Além disso, incorporou-se outras variáveis consideradas importantes para o tema.

5 RESULTADOS

5.1 PESQUISA DA LITERATURA

Um total de 118 artigos foram recuperados de bancos de dados (PubMed = 42, EMBASE = 33, Web of Science = 43). Depois que os programas Endnote e Rayyan removeram automaticamente as duplicatas, foram incluídos 49 artigos para leitura do título e resumo que ocasionou a exclusão de 32 artigos. Na segunda etapa, o texto completo de 17 artigos foi lido por dois revisores independentes e de forma cega. Após a exclusão daqueles que não seguiam os critérios de elegibilidade, foram incluídos 09 artigos para esta revisão de escopo.

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA 2020



5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Nesta revisão, as origens dos estudos apresentaram-se bem variadas. Dois estudos foram realizados na Alemanha (SCHULZE *et al.*, 2020; STEPHAN *et al.*, 2021), um na China (XU *et al.*, 2020), um nos Estados Unidos (TOSOIAN *et al.*, 2017), um em Portugal (GARRIDO *et al.*, 2021), um na Lituânia (BARISIENE *et al.*, 2020), um em Taiwan (HUANG *et al.*, 2019), um na Áustria (FRIEDL *et al.*, 2017) e, finalmente, um na Itália (MEARINI *et al.*, 2014). Por essa revisão de escopo ser realizada no Brasil, aguardávamos a inclusão de algum estudo nacional, mas infelizmente com base nas etapas anteriores, nenhum estudo brasileiro foi incluído.

Quanto ao número de participantes, o artigo com menor número foi realizado por FRIEDL *et al.* (2017) com apenas cento e doze pacientes; o artigo com maior número de participantes foi o de XU *et al.* (2020) com mil seiscentos e vinte participantes (APÊNDICE A). Dos nove artigos incluídos, sete são estudos de coorte prospectivo (MEARINI *et al.*, 2014; TOSOIAN *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2019; BARISIENE *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020; GARRIDO *et al.*, 2021; STEPHAN *et al.*, 2021) e dois estudos de coorte retrospectivos (FRIEDL *et al.*, 2017; SCHULZE *et al.*, 2020).

5.3 PRINCIPAIS RESULTADOS

O desafio da elucidação do PCa está em maximizar o diagnóstico precoce de doenças potencialmente agressivas, mas curáveis, minimizando o diagnóstico e o tratamento de doenças indolentes. Portanto, o foco da triagem desta doença mudou do objetivo tradicional de identificar todas as doenças malignas para o objetivo de diagnosticar apenas os cânceres que são "cl clinicamente significativos", isto é, provavelmente afetará adversamente o paciente durante sua vida restante (MCDONALD *et al.*, 2015). Desta forma, os resultados apresentados para o desempenho da PHID foram divididos em câncer de próstata geral (PCa) e clinicamente significativo (PCas) afim de evidenciar as diferenças presentes em cada classificação.

5.3.1 Câncer de Próstata Geral

A PHID foi descrita pela primeira vez por Mearini *et al.* (2014) que avaliou o valor da densidade relacionando p2PSA e seus derivados ajustados à dimensão da próstata na discriminação entre pacientes com e sem PCa. Com 275 homens incluídos no estudo, 189 não

possuíam evidência de malignidade e 86 apresentaram PCa. Foi possível analisar a partir da área sob a curva característica de operação do receptor (AUC) que PHID obteve uma AUC= 0,77, maior quando comparada com t-PSA (AUC= 0,54). No entanto, a vantagem em comparação com PHI (AUC= 0,79) em modelos multivariados melhoraram apenas marginalmente os valores (MEARINI *et al.*, 2014). A partir deste estudo inicial novas abordagens sobre o uso da PHID na detecção de PCa vêm sendo desenvolvidas.

Stephan *et al.* (2021) em sua pesquisa de coorte prospectiva com mais de mil homens, observaram que PHID obteve uma AUC= 0,835 significativamente maior que PHI (AUC = 0,801). PHID também superou todos os outros parâmetros, incluindo PSA (AUC= 0,561), PSAD (AUC= 0,726) e % fPSA (AUC= 0,753). Desta forma, concluíram que o PHID teve uma vantagem em comparação com o PHI para detectar qualquer PCa (STEPHAN *et al.*, 2021).

Garrido *et al.* (2021) obtiveram valores de AUC bastante semelhantes a Stephan *et al.* (2021) para a mesma faixa de PSA, entre 2 e 10 µg/L. Ao avaliar o desempenho clínico da PHID no PCa geral e compará-los com PHI e PSAD a partir da precisão preditiva avaliada pela AUC, um valor maior para PHID (AUC= 0,823), seguido por PHI (AUC= 0,779), PSAD (AUC = 0,776), PSA (AUC= 0,609) foi observado. Para sensibilidades iguais (90%) para PCa geral, PHID (37,1%) e PSAD (36,2%) ofereceram as especificidades mais altas do que PSA (13,8%) e PHI (26,7%), porém sem grandes diferenças entre si. Também não houveram diferenças entre o número de biópsias poupadas entre PSAD (n= 52) e PHID (n= 53), e o número de casos não detectados (n= 11) de PCa foi exatamente o mesmo. Em conclusão, a PHID ofereceu uma melhor especificidade de diagnóstico em relação ao PHI, mas muito próximo do desempenho de PSAD (GARRIDO *et al.*, 2021).

Em um estudo retrospectivo a fim de investigar a eficácia diagnóstica do PHI e PHID para evitar biópsias de próstata desnecessárias, SCHULZE *et al.* (2020) obtiveram resultados promissores a partir da análise de AUC. PHI (AUC= 0,722) e PHID (AUC= 0,739) apontaram uma maior eficácia diagnóstica que % fPSA, PSA, PSAD em relação ao PCa. Com o uso combinado de PHI e PHID (valores de corte >40 e >0,9, respectivamente), apenas um PCa teria sido perdido, atingindo uma sensibilidade de 98%, além de ter evitado a biópsia em 24 pacientes (20%). Como desfecho, os autores denotam a eficácia da integração de PHI e PHID em evitar biópsias indevidas (SCHULZE *et al.*, 2020).

Barisiene *et al.* (2020), utilizando a análise ROC, obteve PHID com AUC= 0,77, sendo o preditor mais preciso de PCa. Com sensibilidade de 90%, o PHID (valor de corte de 0,54) teve uma especificidade 35,7%, sendo maior que outros biomarcadores. Considerando essa sensibilidade de 90% para a detecção de PCa, a PHID evitaria 21,4% das biópsias da próstata

em comparação com 16,2% para PHI e PSAD, 19% para % p2PSA, 10,5% para tPSA e menos de 7% para os outros biomarcadores analisados nesse estudo (BARISIENE *et al.*, 2020).

Ao contrário dos achados anteriores, Friedl *et al.* (2017) encontraram uma AUC mais alta para PHI (AUC= 0,79) do que para PHID (AUC = 0,77), sendo estes preditores mais fortes na detecção de PCa quando combinado com biópsia da próstata direcionada por ressonância magnética. Os valores de corte de 59 e 0,79 para PHI e PHID mostraram sensibilidade de 69% e 84% e especificidade de 82% e 62%, respectivamente. Assim, PHI e PHID poderiam ter sido usados para evitar 82% e 62% de biópsias desnecessárias, mas falhando em detectar 31% e 16% de todos os PCa. Nesse estudo, os autores concluíram que os parâmetros auxiliares de PSA podem otimizar o resultado da previsão e reduzir a necessidade de biópsias repetitivas (FRIEDL *et al.*, 2017).

5.3.2 Câncer de Próstata Clinicamente Significativo

Na prática clínica atual não existe uma definição universal do câncer de próstata clinicamente significativo (PCacs) (BARISIENE *et al.*, 2020). Porém, a maioria dos artigos selecionados categorizam este carcinoma mais agressivo com base no Sistema de Gleason (GS). Esse sistema tem como objetivo determinar a tendência de disseminação e taxa de crescimento do tumor avaliando o grau histológico baseado na diferenciação glandular, sendo que nessa graduação as células do câncer são comparadas às células prostáticas normais (BRASIL, 2002). Devido à heterogeneidade comum encontrada nesses tumores, são estipulados dois escores para o aspecto patológico predominante de cada caso, numerados de 1 a 5; portanto, as notas finais variam de 2 (1+1) a 10 (5+5). Quanto maior a pontuação, mais indiferenciado é o tumor, maior a chance de doença metastática e pior o prognóstico do paciente (SADI *et al.*, 2017). Nos artigos selecionados e que serão apresentados nessa seção, considerou-se um GS ≥ 7 .

Garrido *et al.* (2021), ao comparar o desempenho diagnóstico de PHI, PHID e PSAD, observou que, aplicando a todos os biomarcadores os pontos de corte que permitem alcançar aproximadamente 90% de sensibilidade diagnóstica para PCacs, o PSAD obteve a maior especificidade diagnóstica (50,0%), seguido pela PHID (39,6%) que foi apenas ligeiramente superior a PHI (35,8%). PSAD pode poupar mais biópsias (n= 76) do que PHI (n= 58) e PHID (n= 61). Desta forma, concluíram que PHI e PHID possuem um desempenho quase igual, mas PSAD possui melhor desempenho para o diagnóstico de PCacs (GARRIDO *et al.*, 2021).

XU *et al.* (2020), em um estudo multicêntrico com mais de mil pacientes, refutaram a adição do volume da próstata (VP), através de resultados semelhantes a Garrido *et al.* (2021).

A PHID não superou significativamente o PHI para prever e PCacs e até mesmo PCa, desta forma, VP não melhorou as habilidades preditivas de PHI, sugerindo que, independentemente do VP, o PHI sozinho poderia prever a doença. Ainda, tenta justificar esse achado referindo-se que o p2PSA, presente na fórmula de PHI, está relacionado muito mais com o volume do tumor, já que este biomarcador é considerado um “antígeno específico do PCa”, do que com o volume da próstata, que também pode ser aumentada em uma HPB (XU *et al.*, 2020).

No entanto, Tosoian *et al.* (2017) chegaram a resultados diferentes, onde a PHID (AUC= 0,84) apresentou capacidade discriminativa substancialmente superior e significativamente maior para PCacs quando comparado ao PHI (AUC= 0,76) e PSAD (AUC= 0,70). Com base no valor de corte de 0,43, a PHID teve uma sensibilidade de 97,9% e especificidade de 38,0% para a detecção de PCacs. Entre os 47 homens com PCacs, 46 (97,9%) tinham PHID > 0,43 e a PHID com ponto de corte > 0,43 conferiu 100% de sensibilidade para pontuação de GS \geq 7, podendo ter evitado 38% de biópsias desnecessárias (TOSOIAN *et al.*, 2017). Schulze *et al.* (2020) também demonstraram uma eficácia diagnóstica superior para PHID. No entanto, a AUC foi de apenas 0,76, com valor de corte de 0,9 para atingir uma sensibilidade igualmente alta de 98% para PCacs (SCHULZE *et al.*, 2020).

Huang *et al.* (2019) investigaram se biomarcadores derivados de p2PSA poderiam auxiliar na previsão de resultados patológicos agressivos após prostatectomia radical em pacientes diagnosticados com PCa. Os resultados mostraram que dentre os marcadores avaliados, a PHID teve a capacidade preditiva mais forte para um alto risco de PCa (GS \geq 7). Podendo ser útil no aconselhamento pré-operatório. Nesse estudo, nem PHI nem a % p2PSA identificaram câncer de alto risco (HUANG *et al.*, 2019).

Barisiene *et al.* (2020), usando critérios de ISUP³ grau \geq 2 para definir PCacs, demonstraram que o PHI apresentou uma AUC= 0,77 sendo preditor mais preciso, superando significativamente PHID, tPSA e fPSA. Com 90% de sensibilidade, PHI e PHID com valores de corte de 33,2 e 0,63 mostraram maior especificidade diagnóstica de 34,7% e 34,1%, evitando 30% de biópsias de próstata. Concluindo-se que PHI seria o preditor mais preciso para esta classificação de PCacs (BARISIENE *et al.*, 2020).

Finalmente, Stephan *et al.* (2021), ao comparar os 87 pacientes com PCa de baixo risco (GS <7) com 465 pacientes com PCacs (GS \geq 7), demonstraram que PHI e PHID obtiveram um

³ ISUP: A Sociedade Internacional de Urologia recomendou uma nova classificação do tumor a partir da Classificação de Gleason, como segue: GS 6 (3+3) = ISUP 1, GS 7 (3+4) = ISUP 2 representando tumores de menor agressividade; GS 7 (4+3) = ISUP 3 e GS 8 (4+4) = ISUP 4, representando tumores de risco intermediário; GS 9 e 10 = ISUP 5, representando tumores agressivos.

desempenho muito semelhante com valores de AUC de 0,715 e 0,74 respectivamente. Dessa forma, com base apenas nos valores das AUCs, a PHID não melhorou a detecção de PCacs (STEPHAN *et al.*, 2021).

6 DISCUSSÃO

A utilização do PSA no auxílio do diagnóstico do PCa tem sido objeto de grande debate e controvérsia devido à baixa especificidade deste biomarcador. Seu uso acrítico resulta em sobrediagnósticos e tratamentos excessivos com riscos potenciais, como sangramento, infecção, ansiedade, lesão intestinal e dor, levando o paciente a uma deterioração da qualidade de vida devido a um PCa clinicamente insignificante, ou seja, uma doença que nunca levaria a sintomas clínicos ou à morte. Assim, as diretrizes globais recomendam medições de PSA adaptadas ao risco e à idade, em vez de uma triagem geral (HEIJNSDIJK *et al.*, 2009; KASIVISVANATHAN *et al.*, 2018).

Uma melhoria notável na eficácia diagnóstica pode ser alcançada a partir de novas estratégias no uso de isoformas derivadas do PSA (STEPHAN *et al.*, 2021). Atualmente, a PHID derivado de PHI e ajustado à dimensão da próstata apresenta-se como um dos mais novos métodos, relacionando biomarcadores derivados do PSA (PSA total, PSA livre e [-2]proPSA) e exames de imagem. Dessa forma, os estudos selecionados para esta revisão de escopo observaram, em sua grande maioria, que a PHID pode ser considerado um bom biomarcador para o aprimoramento do diagnóstico do PCa.

No entanto, alguns pontos precisam ser ponderados, relacionados principalmente com a forma que o volume da próstata (VP) é medido e como essas biópsias que concretizam o diagnóstico de PCa para posterior relação com PHID nos estudos estão sendo executadas. Outro aspecto importante, relacionado com os resultados dos estudos é a forma como os pontos de corte são influenciados pela quantidade de participantes no estudo, causando variações também nos valores de AUC.

Em relação ao VP, a maioria dos artigos selecionados citam a utilização de TRUS, utilizando fórmula elipsoide para sua medição (TOSOIAN *et al.*, 2017; FRIEDL *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2019; XU *et al.*, 2020; BARISIENE *et al.*, 2020; SCHULZE *et al.*, 2020; STEPHAN *et al.*, 2021; GARRIDO *et al.*, 2021). Apesar das ponderações de que os médicos responsáveis por realizar os exames de ultrassom são qualificados e com anos de experiência, o erro subjetivo ainda se encontra presente (XU *et al.*, 2020). O observador deve medir a altura, largura e comprimento da próstata selecionando duas vistas ortogonais a partir de um conjunto

de imagens selecionadas, sendo que as seleções das linhas para fazer essas três medições podem ser equívocas devido à alta dependência da preferência do observador, podendo levar a uma alta variabilidade inter-observador na estimativa de VP. Além disso, ocorre variabilidade intra-observador, pois a seleção de imagens e vistas a serem utilizadas não são claras (GARRIDO *et al.*, 2021). Em adição, estes pontos abordados são intensificados quando diferentes operadores realizaram o TRUS (HUANG *et al.*, 2019). Desta forma, ocorre uma grande variabilidade e diminuição da confiabilidade na estimativa do VP causando viés de análise patológica com impacto direto na PHID (GARRIDO *et al.*, 2021). Também, não foram utilizadas ferramentas diagnósticas emergentes para medir VP, como ressonância magnética (RM), o que pode ter influenciado no processo de tomada de decisão levando à biópsia (TOSOIAN *et al.*, 2017).

A RM, além de guiar e auxiliar nas medições de VP, também parece apresentar vantagens em combinação com a PHID. Segundo estudos de Druskin *et al.* (2018), a inclusão de dados de RM e a pontuação do Sistema de Dados e Relatórios de Imagens da Próstata (PI-RADS) conferiu um aumento da AUC de 0,78 (todos os 241 homens) para 0,90 (subgrupo de 104 homens com RM) para a PHID (DRUSKIN *et al.*, 2018). Outro estudo de Vendrami *et al.* (2019) com 211 homens com resultados de PHID e pelo menos uma lesão suspeita de ressonância magnética PI-RADS ≥ 3 , mostraram que PHI e PHID obtiveram valores de AUC comparáveis de 0,78 e 0,82 sugerindo que o uso de biópsias guiadas por RM, em comparação com biópsias padrão (guiadas por TRUS), pode ter melhorado os resultados para PHID (VENDRAMI *et al.*, 2019). No entanto, ao discutir o tema da aplicação e padronização da RM para auxiliar no diagnóstico do PCa, é fundamental considerar o fator custo para o sistema de saúde (DRUSKIN *et al.*, 2018).

Outro questionamento importante a ser levantado é o tamanho das amostras relativamente pequenas (média de 135 pacientes incluídos) nos estudos, ocasionando na disposição de variados e imprecisos pontos de corte para PHID em possível utilização na prática clínica futura. Para determinar um valor confiável, uma quantidade consideravelmente maior de pacientes precisa ser estudada em ensaios clínicos prospectivos controlados (MEARINI *et al.*, 2014; FRIEDL *et al.*, 2017; TOSOIAN *et al.*, 2017). Os valores de corte precisam ser estabelecidos antes que uma recomendação geral para a medição de PHI possa ser fornecida e antes que uma integração de PHI e PHID com RM seja possível (SCHULZE *et al.*, 2020).

Como os estudos selecionados apresentaram origens distintas é importante destacar que as diferenças étnicas e sociais entre as populações podem conferir resultados diferentes quanto à apresentação e comportamento do PCa (OLIVEIRA *et al.*, 2021). A doença é bem conhecida por ser mais prevalente em países ocidentais, incluindo países da Oceania, América do Norte e

Europa, do que em países asiáticos (KIMURA *et al.*, 2012). Por outro lado, as taxas de mortalidade são maiores em países menos desenvolvidos, especialmente entre os caribenhos predominantemente negros e a África subsaariana (DASGUPTA *et al.*, 2019). Embora fatores genéticos e ambientais, particularmente relacionados a dieta ocidental, possam fundamentar parcialmente estes dados, diferenças atribuídas a menor exposição à triagem de PSA, clínicas de urologia acessíveis e terapias disponíveis também entram em debate. Portanto, estratégias individualizadas para triagem e tratamento do PCa com base sobre as características epidemiológicas e o status socioeconômico de cada país são necessários (ITO *et al.*, 2014).

7 CONCLUSÃO

Nesta revisão de escopo, os resultados do estudo destacaram em sua grande maioria que a PHID atinge valores de AUC mais elevados nas análises ROC em comparação com outros derivados do PSA. Sua utilização para aprimorar a detecção do PCa e, especialmente, diferenciar os cânceres mais agressivos (PCacs), pode ser considerada eficaz podendo assim ser utilizada para prevenção progressiva da doença, redução de sobrediagnósticos, biópsias e tratamentos desnecessários em paciente com câncer indolente. No entanto, os dados disponíveis para apoiar esse achado são limitados e mais estudos sobre sua abordagem são necessários. Dentre eles, avaliar o possível impacto clínico da confiabilidade e variabilidade da medição do VP nos valores de PHID, definir pontos de corte mais precisos para sua utilização para prática clínica futura, além da incorporação deste biomarcador a exames de imagens mais robustos, como RM.

REFERÊNCIAS

- AIGNER, Friedrich *et al.* Status of Transrectal Ultrasound Imaging of the Prostate. **Journal Of Endourology**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 685-691, maio 2010. Mary Ann Liebert Inc. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/end.2009.0640>. Acesso em: 03 set. 2021.
- ALMEIDA, Éric Santos *et al.* “Afectados por el tacto”: sentidos atribuidos por hombres a las prácticas de prevención del cáncer de próstata. **Salud Colectiva**, [S.L.], v. 16, p. 2176, 11 fev. 2020. Universidad Nacional de Lanus. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18294/sc.2020.2176>. Acesso em: 23 out. 2021.
- AMINSHARIFI, Alireza *et al.* Prostate Specific Antigen Density as a Predictor of Clinically Significant Prostate Cancer When the Prostate Specific Antigen is in the Diagnostic Gray Zone: defining the optimum cutoff point stratified by race and body mass index. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 200, n. 4, p. 758-766, out. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.016>. Acesso em: 06 set. 2021.
- AMORIM, Vivian Mae Schmidt Lima *et al.* Fatores associados à realização dos exames de rastreamento para o câncer de próstata: um estudo de base populacional. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 347-356, fev. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2011000200016>. Acesso em: 02 jul. 2021.
- ARKSEY, Hilary *et al.* Scoping studies: towards a methodological framework. **International Journal Of Social Research Methodology**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 19-32, fev. 2005. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/1364557032000119616>. Acesso em: 06 set. 2021.
- AKDOGAN, Nebil *et al.* Use of the prostate health index in the detection of prostate cancer at all PSA levels (use of prostate health index in prostate cancer). **International Journal Of Clinical Practice**, [S.L.], v. 75, n. 4, p. 2-6, 20 dez. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13922>. Disponível em: 10.1111/ijcp.13922. Acesso em: 3 fev. 2022.
- BABAIAN, R. Joseph *et al.* Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. **Journal Of Clinical Laboratory Analysis**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 135-137, 1990. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.1860040212>. Acesso em: 06 set. 2021.
- BARISIENE, Marija *et al.* Prostate Health Index and Prostate Health Index Density as Diagnostic Tools for Improved Prostate Cancer Detection. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2020, p. 1-15, 22 jul. 2020. Hindawi Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/9872146>. Acesso em: 01 set. 2021.

BELL, Katy J.L. *et al.* Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. **International Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 137, n. 7, p. 1749-1757, 21 abr. 2015. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29538>. Acesso em: 07 set. 2021.

BOEGEMANN, Martin *et al.* The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men. **Bju International**, [S.L.], v. 117, n. 1, p. 72-79, 24 maio 2015. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13139>. Acesso em: 05 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-6-edicao-2020.pdf>. Acesso em: 25 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 02 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Programa nacional de controle do câncer da próstata: documento de consenso**. Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_da_prostata.pdf. Acesso em: 02 jul. 2021.

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 68, n. 6, p. 394-424, 12 set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 07 jul. 2021.

CARY, K. Clint *et al.* Biomarkers in prostate cancer surveillance and screening: past, present, and future. **Therapeutic Advances In Urology**, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 318-329, 31 jul. 2013. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1756287213495915>. Acesso em: 23 jul. 2021.

CATALONA, William J. *et al.* A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 185, n. 5, p. 1650-1655, maio 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>. Acesso em: 24 jul. 2021.

CHAN, Theresa y *et al.* Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. **Urology**, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 177-181, jul. 2003. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00138-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00138-9). Acesso em: 23 jul. 2021.

COLQUHOUN, Heather L. *et al.* Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting. **Journal Of Clinical Epidemiology**, [S.L.], v. 67, n. 12, p. 1291-1294, dez. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.03.013>. Acesso em: 25 out. 2021.

DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana básica**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2001. 198p. Acesso em: 23 jul. 2021.

DASGUPTA, Paramita *et al.* Geographical Variations in Prostate Cancer Outcomes: a systematic review of international evidence. **Frontiers In Oncology**, [S.L.], v. 9, p. 1-9, 8 abr. 2019. Frontiers Media SA. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00238>. Acesso em: 3 fev. 2022.

DONOVAN, Jenny L. *et al.* Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 375, n. 15, p. 1425-1437, 13 out. 2016. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1606221>. Acesso em: 25 jul. 2021.

DORNAS, Maria C. *et al.* Câncer de Próstata. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UFRJ**. Rio de Janeiro, n.7, Jan./Jun. 2008. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1337427623CAProst.pdf>. Acesso em: 07 jul. 2021. em: <https://www.redalyc.org/pdf/284/28441210.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2021.

DRUSKIN, Sasha C. *et al.* Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. **Bju International**, [S.L.], v. 121, n. 4, p. 619-626, 9 jan. 2018. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14098>. Acesso em: 19 fev. 2022.

FERLAY, Jacques *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. **International Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 136, n. 5, p. 359-386, 9 out. 2014. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210>. Acesso em: 03 set. 2021.

FERRO, Matteo *et al.* Beyond PSA: the role of prostate health index (phi). **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 1184, 11 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21041184>. Disponível em: 10.3390/ijms21041184. Acesso em: 3 fev. 2022

FENTON, Joshua J. *et al.* Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer. **Jama**, [S.L.], v. 319, n. 18, p. 1914, 8 maio 2018. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.3712>. Acesso em: 11 jul. 2021.

FRIEDERSDORFF, Frank *et al.* Does the Prostate Health Index Depend on Tumor Volume?—A Study on 196 Patients after Radical Prostatectomy. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 488, 24 fev. 2017. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18030488>. Acesso em: 06 set. 2021.

FRIEDL, Alexander *et al.* Prostate-specific Antigen Parameters and Prostate Health Index Enhance Prostate Cancer Prediction With the In-bore 3-T Magnetic Resonance Imaging-guided Transrectal Targeted Prostate Biopsy After Negative 12-Core Biopsy. **Urology**, [S.L.], v. 110, n. 1, p. 148-153, dez. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2017.08.019>. Acesso em: 19 nov. 2021.

FÜTTERER, Jurgen J *et al.* Imaging modalities for prostate cancer. **Expert Review Of Anticancer Therapy**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 923-937, jul. 2009. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1586/era.09.63>. Acesso em: 03 set. 2021.

GARRIDO, Manuel M. *et al.* The prostate health index (PHI) density: are there advantages over phi or over the prostate-specific antigen density?. **Clinica Chimica Acta**, [S.L.], v. 520, n. 3, p. 133-138, set. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2021.06.006>. Acesso em: 19 nov. 2021.

GLEISNER, Jenny *et al.* Differences in teaching female and male intimate examinations: a qualitative study. **Medical Education**, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 348-355, abr. 2020. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/medu.14126>. Acesso em: 25 out. 2021.

HEIJNSDIJK, EAM. *et al.* Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. **British Journal of Cancer** (2009) 101,1833 – 1838. Disponível em: [10.1038/sj.bjc.6605422](http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605422). Acesso em: 19 fev. 2022.

HORI, Satoshi *et al.* From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. **Bju International**, [S.L.], v. 112, n. 6, p. 717-728, 3 jul. 2012. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.11329.x>. Acesso em: 23 jul. 2021.

HUANG, Yu-Pin *et al.* Prostate health index density predicts aggressive pathological outcomes after radical prostatectomy in Taiwanese patients. **Journal Of The Chinese Medical Association**, [S.L.], v. 82, n. 11, p. 835-839, nov. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/jcma.000000000000169>. Acesso em: 06 out. 2021.

ILYIN, Sergey E. *et al.* Biomarker discovery and validation: technologies and integrative approaches. **Trends In Biotechnology**, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 411-416, ago. 2004. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2004.06.005>. Acesso em: 24 jul. 2021.

ITO, Kazuto *et al.* Prostate cancer in Asian men. **Nature Reviews Urology**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 197-212, 4 mar. 2014. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2014.42>. Acesso em: 3 jan. 2022.

KASIVISVANATHAN, V. *et al.* MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* (2018). Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1801993>. Acesso em: 23 fev. 2022.

KIMURA, Tomomi *et al.* East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between east asians and caucasians. **Chinese Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 31, n. 9, p. 421-429, 5 set. 2012. Editorial Office of Chinese Journal of Cancer. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5732/cjc.011.10324>. Acesso em: 25 fev. 2022.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Acesso em: 25 out. 2021.

LACALLE, Claire de *et al.* Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 194, n. 1, p. 65-72, jul. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>. Acesso em: 05 set. 2021.

LEVAC, Danielle *et al.* Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 46-50, 20 set. 2010. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>. Acesso em: 25 out. 2021.

LILJA, H *et al.* Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 80, n. 2, p. 281-285, 1 ago. 1987. American Society for Clinical Investigation. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1172/jci113070>. Acesso em: 21 jul. 2021.

MCDONALD, Michelle L. *et al.* The Case for Tailored Prostate Cancer Screening: an nccn perspective. **Journal Of The National Comprehensive Cancer Network**, [S.L.], v. 13, n. 12, p. 1576-1583, dez. 2015. Harborside Press, LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2015.0183>. Acesso em: 23 jan. 2022.

MEARINI, Luigi *et al.* Evaluation of Prostate-Specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivates, %p2PSA, Prostate Health Index and Prostate Dimension-Adjusted Related Index in the Detection of Prostate Cancer at First Biopsy: an exploratory, prospective study. **Urologia Internationalis**, [S.L.], v. 93, n. 2, p. 135-145, 2014. S. Karger AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000356240>. Acesso em: 06 nov. 2021.

MENEZES, Sáskia Sampaio Cipriano de *et al.* Clinical reasoning in undergraduate nursing education: a scoping review. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 1032-1039, dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-623420150000600021>. Acesso em: 06 set. 2021.

MIKOLAJCZYK, S. D. *et al.* Seminal plasma contains BPSA, a molecular form of prostate-specific antigen that is associated with benign prostatic hyperplasia. 2000. Disponível em: doi:10.1002/1097-0045(20001101)45:3<271::aid-pros11>3.0.co;2-t. Acesso em: 04 set. 2021.

MIKOLAJCZYK, S.D. *et al.* A truncated precursor form of prostate specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res.* 61, 6958–6963 (2001).

MIKOLAJCZYK, Stephen D *et al.* Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. **Urology**, [S.L.], v. 59, n. 6, p. 797-802, jun. 2002. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01605-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01605-3). Acesso em: 04 set. 2021.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F; AGUR, A. M. R. **Anatomia orientada para a clínica.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 1136p.

MOHER, D. L. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement *BMJ* 2009; 339 :b2535. Disponível em: doi:10.1136/bmj.b2535. Acesso em: 3 mar. 2022.

MOTTET, Nicolas *et al.* EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. **European Urology**, [S.L.], v. 71, n. 4, p. 618-629, abr. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>. Acesso em: 25 jul. 2021.

NADLER, Robert B. *et al.* Effect of Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia on Elevated Serum Prostate Specific Antigen Levels. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 154, n. 2, p. 407-413, ago. 1995. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)67064-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(01)67064-2). Acesso em: 25 jul. 2021.

NEWCOMER, Laura M. *et al.* TEMPORAL TRENDS IN RATES OF PROSTATE CANCER: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 158, n. 4, p. 1427-1430, out. 1997. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)64231-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(01)64231-9). Acesso em: 02 set. 2021.

OLIVEIRA, Renato Almeida Rosa de *et al.* Prostate Cancer Screening in Brazil: a single center experience in the public health system. **International Braz J Urol**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 558-565, jun. 2021. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.0392>. Acesso em: 3 mar. 2022.

PAGE, M J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71

PERNAR, Claire H. *et al.* The Epidemiology of Prostate Cancer. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 12, p. 030361, 8 jan. 2018. Cold Spring Harbor Laboratory. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>. Acesso em: 03 set. 2021.

PINSKY, Paul F. *et al.* Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. **Bju International**, [S.L.], v. 113, n. 2, p. 254-259, 21 nov. 2013. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12368>. Acesso em: 12 jul. 2021.

RAVIZZINI, Gregory *et al.* New horizons in prostate cancer imaging. **European Journal Of Radiology**, [S.L.], v. 70, n. 2, p. 212-226, maio 2009. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.09.019>. Acesso em: 03 set. 2021.

SANDA, Martin G. *et al.* Clinically Localized Prostate Cancer: aua/astro/suo guideline. part i. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 199, n. 3, p. 683-690, mar. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095>. Acesso em: 25 jul. 2021.

SADI, Marcus V. *et al.* PSA screening for prostate cancer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 63, n. 8, p. 722-725, ago. 2017. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.08.722>. Acesso em: 19 fev. 2022.

SARTORI, David A. *et al.* Biomarkers in prostate cancer. **Current Opinion In Oncology**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 259-264, maio 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/cco.000000000000065>. Acesso em: 24 jul.2021.

SAUVAIN, J *et al.* Value of Power Doppler and 3D Vascular Sonography as a Method for Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. **European Urology**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 21-31, jul. 2003. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00204-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00204-5). Acesso em: 03 set. 2021.

SAWYERS, Charles L. *et al.* The cancer biomarker problem. **Nature**, [S.L.], v. 452, n. 7187, p. 548-552, abr. 2008. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nature06913>. Acesso em: 24 jul. 2021.

SCHRÖDER, Fritz H *et al.* Screening and prostate cancer mortality: results of the european randomised study of screening for prostate cancer (erspc) at 13 years of follow-up. **The Lancet**, [S.L.], v. 384, n. 9959, p. 2027-2035, dez. 2014. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60525-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60525-0). Acesso em: 07 set. 2021.

SCHULZE, Anni *et al.* Use of the Prostate Health Index and Density in 3 Outpatient Centers to Avoid Unnecessary Prostate Biopsies. **Urologia Internationalis**, [S.L.], v. 104, n. 3-4, p. 181-186, 2020. S. Karger AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000506262>. Acesso em: 25 out. 2021.

SMITH, Robert A. *et al.* Cancer screening in the United States, 2013. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 63, n. 2, p. 87-105, 1 fev. 2013. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21174>. Acesso em: 03 set. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Câncer de próstata: marcadores tumorais. PROJETO DIRETRIZES**, 2006. 14p. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/133132802709-CancerMar.pdf>. Acesso em: 23 jul. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. **Posicionamento Oficial – Rastreio de Câncer de Próstata**. Rio de Janeiro, 2018.

STEPHAN, Carsten *et al.* PHI density prospectively improves prostate cancer detection. **World Journal Of Urology**, [S.L.], v. 39, n. 9, p. 3273-3279, 20 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-020-03585-2>. Acesso em: 25 nov. 2021.

STEPHAN, Carsten *et al.* PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection. **European Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 43, n. 13, p. 1918-1926, set. 2007. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2007.06.006>. Acesso em: 03 jul. 2021.

SUPIT, Wempy *et al.* Outcomes and predictors of localized or locally-advanced prostate cancer treated by radiotherapy in Indonesia. **Prostate International**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 16-22, mar. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12954/pi.12012>. Acesso em: 03 set. 2021.

TAN, Guan Hee *et al.* Smarter screening for prostate cancer. **World Journal Of Urology**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 991-999, 11 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-019-02719-5>. Disponível em: 10.1007/s00345-019-02719-5. Acesso em: 3 fev. 2022.

TAKAYAMA, Thomas K. *et al.* Characterization of the Precursor of Prostate-specific Antigen. **Journal Of Biological Chemistry**, [S.L.], v. 272, n. 34, p. 21582-21588, ago. 1997. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.272.34.21582>. Acesso em: 22 jul. 2021.

THOMPSON, I. M. *et al.* Prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer. **Canadian Medical Association Journal**, [S.L.], v. 176, n. 13, p. 1853-1858, 19 jun. 2007. Joule Inc.. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.060955>. Acesso em: 02 set. 2021.

THOMPSON, Ian M. *et al.* Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 350, n. 22, p. 2239-2246, 27 maio 2004. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa031918>. Acesso em: 23 jul. 2021.

TOFANI, Ana C. A.; VAZ, Cícero E. Câncer de próstata, sentimento de impotência e fracassos ante os cartões IV e VI do Rorschach. **Revista Interamericana de Psicologia/Interamerican Journal of Psychology**. V.41, n.2, p.197-204, 2007. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/284/28441210.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2021

TOSOIAN, Jeffrey J. *et al.* Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. **Bju International**, [S.L.], v. 120, n. 6, p. 793-798, 6 fev. 2017. Wiley. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13762>. Acesso em: 06 nov. 2021.

TRICCO, Andrea C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 169, n. 7, p. 467-473, 2 out. 2018. American College of Physicians. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7326/m18-0850>. Acesso em: 01 set. 2021.

VARZIN, C.A.B, et al. Importância do toque retal e PSA no diagnóstico precoce do câncer da próstata. *Rev Brasileira de Medicina [periódico na Internet]* 2004. Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br>. Acesso em: 21. set. 2021.

VENDRAMI, Camila Lopes *et al.* The Utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in Predicting Positive Prostate Biopsy Outcome is Dependent on the Prostate Biopsy Methods. **Urology**, [S.L.], v. 129, p. 153-159, jul. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2019.03.018>. Acesso em: 19 fev. 2022.

WALTER, Louise C. *et al.* PSA Screening Among Elderly Men With Limited Life Expectancies. **Jama**, [S.L.], v. 296, n. 19, p. 2336, 15 nov. 2006. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.19.2336>. Acesso em: 23 jul. 2021.

XU, Dan-Feng *et al.* Prostate volume does not provide additional predictive value to prostate health index for prostate cancer or clinically significant prostate cancer: results from a multicenter study in china. **Asian Journal Of Andrology**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 539, 2020. Medknow. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4103/aja.aja_136_19. Acesso em: 19 nov. 2021.

APÊNDICE A

Quadro 3 - Resumo das características dos estudos incluídos (n=9)

Autores; Ano; País	Desenho de estudo	Objetivo	Nº de pacientes	CrITÉrios de inclusão	Análise estatística	Valores AUC	PCa geral	PCacs	Limitações	Conclusões
BARISIENE <i>et al</i> ; 2020; Lituânia	Estudo prospectivo.	Avaliar 2proPSA, % P2PSA, PHI e PHID como biomarcadores independentes e na composição de modelos multivariáveis para previsão da neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (HGPIN), PCa geral e PCa (ISUP \geq 2/).	210	Homens > 50 anos de idade; com intervalo de tPSA de 2 a 10 ng/mL e exame retal digital (DRE) normal encaminhado para biópsias de próstata.	Curva Característica de Operação do Receptor (ROC); Área sob a curva ROC (AUC); Modelo de regressão logística univariada e multivariada; Análise de curva de decisão (DCA).	Na análise ROC, PHID com AUC de 0,77 foi o preditor mais preciso de PCa global. No entanto, PHI com AUC de 0,77 foi o preditor mais preciso de PCacs (grau ISUP \geq 2) na biópsia. Na análise ROC, PHID com AUC de 0,77 foi o preditor mais preciso de PCa geral superando significativamente tPSA, fPSA, % fPSA, p2PSA, %p2PSA e PHI.	Como resultado para PCa geral, com sensibilidade 90% o PHID com valor de corte de 0,54 teve uma especificidade 35,7%, sendo maior que outros biomarcadores. Com 90% de sensibilidade para detectar CaP em geral, o PHID levaria a evitar 21,4% das biópsias da próstata em comparação com 16,2% para PHI e PSAD, 19% para %p2PSA, 10,5% para tPSA e menos de 7% para o resto dos biomarcadores.	Com 90% de sensibilidade para detectar PCacs ISUP >2, PHID e PHI com valores de corte de 33,2 e 0,63 mostraram maior especificidade de 34,7% e 34,1%. A sensibilidade de 90% para detectar PCa de grau ISUP \geq 2, PHI e PHID, levaria a evitar 30% de biópsias de próstata.	Pequeno número de pacientes; RM não foi utilizada. Muitos patologistas envolvidos.	PHID e PHI mostraram a maior especificidade a 90% de sensibilidade na PCa geral e PCacs grau ISUP \geq 2. Podendo levar a evitar 30% de biópsias de próstata desnecessárias na prática clínica diária.

Continuação: Quadro 3 - Resumo das características dos estudos incluídos (n=9)

Autores; Ano; País	Desenho de estudo	Objetivo	Nº de pacientes	CrITÉrios de inclusão	Análise estatística	Valores AUC	PCa geral	PCacs	Limitações	Conclusões
FRIEDL <i>et al</i> ; 2017; Áustria	Estudo retrospectivo.	Avaliar a previsão de PCa combinando biópsia da próstata guiada por RM com parâmetros derivados do PSA.	112	Homens caucasianos que foram submetidos a biópsia da próstata direcionada por RM devido à suspeita após RM da próstata, apesar de terem tido uma biópsia padrão por TRUS de 12 núcleos anterior negativo da zona periférica da próstata.	Curva Característica de Operação do Receptor (ROC); Área sob a curva ROC (AUC); Modelo de regressão multivariada.	PHI e PHID foram os mais fortes preditores de detecção de PCa via RM; a AUC de PHI (0,79) e PHID (0,77) foram maiores que as do VP sozinho (0,65), PSAD (0,65) e %fPSA (0,62). Na análise de subgrupo, %fPSA (AUC 0,56), PSAD (AUC 0,68), PHI (0,65) e PHID (AUC 0,63) tiveram capacidades preditivas semelhantes para detecção de PCacs (GS \geq 7) e para todos os pacientes com PCa.	Os valores de corte de 59 e 0,79 para PHI e PHID mostraram sensibilidade de 69%/84% e especificidade de 82%/62% para PCa. Assim, PHI e PHID poderiam ter sido usados para evitar 82%/62% de biópsias desnecessárias, mas falhando em detectar 31%/16% de todos os PCa.	-	Corte pequena, seletiva e heterogênea em termos de idade, número de biópsias anteriores e fatores de risco; Reprodutibilidade interleitores deficiente pode ter ocorrido entre os radiologistas.	RM é um procedimento diagnóstico eficiente (taxa de detecção de 55% PCa) após biópsia padrão por TRUS negativo e apresenta baixas taxas de complicações (3% infecções). Os parâmetros auxiliares de PSA podem otimizar o resultado da previsão e podem reduzir a necessidade de biópsias repetitivas. Assim, ao considerar PHI e PHID, 82%/62% das biópsias desnecessárias poderiam ter sido evitadas, deixando de detectar 31%/16% de cânceres.

Continuação: Quadro 3 - Resumo das características dos estudos incluídos (n=9)

Autores; Ano; País	Desenho de estudo	Objetivo	Nº de pacientes	Crítérios de inclusão	Análise estatística	Valores AUC	PCa geral	PCacs	Limitações	Conclusões
GARRIDO <i>et al</i> ; 2021; Portugal	Estudo observacional.	Avaliar o desempenho clínico de PHID em detectar PCa e PCacs e compará-los com PHI e PSAD.	232	Sem história prévia de PCa; Nível de PSA entre 2 e 10 µg/L; Nenhuma ressecção transuretral anterior da próstata; Nenhuma terapia com medicamentos que possam afetar a concentração de PSA ; Nenhuma infecção urinária, prostatite nos últimos três meses anteriores à biópsia.	Curva Característica de Operação do Receptor (ROC); Área sob a curva ROC (AUC); Modelo de regressão logística univariada e multivariada.	PCa: AUC foi maior para PHID (0,823), seguido por PHI (0,779) e PSAD (0,776). PSA teve AUC mais baixa (0,609). PCacs: AUC para PHID também foi maior (0,851). PHI (0,813) e PSAD (0,819) tiveram AUC semelhantes. PSA teve AUC mais baixa (0,661).	Para sensibilidade de 90%, tanto PSAD quanto PHID tiveram especificidades diagnósticas mais altas para PCa do que PSA (13,8%) ou PHI (26,7%). No entanto, não houve diferenças entre as especificidades diagnósticas de PSAD (36,2%) e PHID (37,1%). O mesmo foi verdadeiro para VPP (PSAD, 58,7%; PHID, 59,0%) e VPN (PSAD, 79,2%; PHID, 79,6%). Também não houve diferença entre o número de biópsias poupadas entre PSAD (n = 52) e PHID (n = 53), e o número de casos perdidos de PCa foi exatamente o mesmo (n = 11).	Ao aplicar a todos os testes os pontos de corte que permitiram aproximadamente 90% de sensibilidade diagnóstica para PCacs, a especificidade diagnóstica de PHID (39,6%) era apenas ligeiramente superior ao do PHI (35,8%). O mesmo aconteceu para o número de biópsias poupadas (PHID: n = 61; PHI: n = 58) e o número de csPCa perdida teria sido ligeiramente menor com PHID (n = 8), quando comparado com PHI (n = 10) . No entanto, PSAD teve maior especificidade (50,0%), VPP (56,8%) e VPN (88,3%) do que PHID. PSAD pode poupar mais biópsias (n = 76) do que PHI (n = 58) e PHID (n = 61).	A medição do VP possui desvantagens. Decorrente da variabilidade e confiabilidade interobservador, que necessita medir a altura, largura e comprimento da próstata por TRUS selecionando linhas que são altamente dependentes da preferência do observador. Além disso, existe a variabilidade intraobservador pois a seleção de imagens e vistas a serem utilizadas não é clara.	No diagnóstico geral de PCa, o PHID oferece uma melhor especificidade de diagnóstico em relação ao PHI, permitindo que mais biópsias sejam poupadas, enquanto mantém a mesma taxa de detecção de câncer. No entanto, o desempenho diagnóstico do PHID é muito semelhante ao do PSAD. Na detecção de PCacs, o PHI e o PHID tiveram desempenho quase igual, com especificidades e valores preditivos semelhantes, embora o PSAD tivesse um desempenho melhor do que o PHID. Isso significa que, tanto na detecção geral quanto na detecção de PCacs, o PHID não oferece vantagens sobre o PSAD.

Continuação: Quadro 3 - Resumo das características dos estudos incluídos (n=9)

Autores; Ano; País	Desenho de estudo	Objetivo	Nº de pacientes	CrITÉrios de inclusão	Análise estatística	Valores AUC	PCa geral	PCacs	Limitações	Conclusões
HUANG <i>et al</i> ; 2019; Taiwan	Estudo coorte prospectivo.	Investigar se biomarcadores derivados de p2PSA podem auxiliar na previsão de resultados patológicos agressivos após Prostatectomia radical (PR).	144	Pacientes com diagnóstico de PCa e submetidos a PR no centro de estudo foram incluídos.	Curva Característica de Operação do Receptor (ROC); Área sob a curva ROC (AUC); Modelo de regressão logística univariada e multivariada	As curvas ROC dos parâmetros pré-operatórios de PSA e derivados de p2PSA incluindo% p2PSA, PHI e PHID foram avaliadas, na qual AUC foi maior para a PHID (AUC=0,853). Na análise multivariada, adicionar PHI e PHID ao modelo básico melhorou a precisão (AUC) de 73,1% para 75,1% e 89,1%, respectivamente, na previsão do estágio pT3 ou GS \geq 7, mas adicionar% fPSA ao modelo básico não melhora a precisão.	-	A razão de chances (OR) de ter um resultado patológico agressivo após RP foi de 8,796, intervalo de confiança 2,533-30,546, p=0,001). Na análise multivariada, adicionar PHI e PHID ao modelo básico melhorou a precisão (AUC) de 73,1% para 75,1% e 89,1% respectivamente, na previsão do estágio pT3 ou GS \geq 7. Desta forma, adicionar PHI e PHID ao modelo básico melhorou a precisão em 2% e 16%, respectivamente. O risco de estágio pT3 ou GS \geq 7 foi de 20,8% para PHID <1,125 e 64,6% para >1,125 (Sensibilidade 74,6%; Especificidade 88,9%).	Tamanho de amostra pequena; Falta de dados de acompanhamento oncológico pode ter reduzido a robustez dos derivados de biomarcadores; Viés operador-dependente na medição de VP quando diferentes operadores realizaram o TRUS.	A PHID pode auxiliar ainda mais a previsão de resultados patológicos agressivos após RP. Este biomarcador pode ser útil o aconselhamento pré-operatório e pode ter potencial na tomada de decisão entre o tratamento definitivo e a vigilância ativa.

Continuação: Quadro 3 - Resumo das características dos estudos incluídos (n=9)

Autores; Ano; País	Desenho de estudo	Objetivo	Nº de pacientes	Critérios de inclusão	Análise estatística	Valores AUC	PCa geral	PCacs	Limitações	Conclusões
MEARINI <i>et al</i> ; 2014; Itália	Estudo prospectivo observacional em coorte contemporânea	Confirmar a precisão de p2PSA e seus derivados (% p2PSA, PHI) e testar o valor da densidade relacionada ao índice ajustado pela dimensão da próstata (p2PSAD, % p2PSAD, PHID) na discriminação entre pacientes com e sem Cap.	275	Paciente com tPSA entre 2,0 e 10 ng / ml que foram encaminhados prospectivamente ao nosso departamento por clínicos gerais ou outros urologistas para um primeiro conjunto de biópsia da próstata.	Curva Característica de Operação do Receptor (ROC); Área sob a curva ROC (AUC); Modelo de regressão logística multivariada.	A análise de precisão mostrou que p2PSAD teve (AUC= 0,71), % p2PSAD (AUC= 0,76) e PHID (AUC= 0,77) são os preditores mais precisos de PCa na biópsia, superando significativamente o tPSA (AUC= 0,54), PSAD (AUC= 0,68) e % fPSA (AUC= 0,59) (p ≤ 0,001).	Na análise de precisão com especificidade de 90%, as sensibilidades de % p2PSA (40,7%), PHI (40,7%), p2PSAD (33,7%), %p2PSAD (43,0%) e PHID (48,8%) foram significativamente maiores do que as de tPSA (11,6%), PSAD (16,1%) e % fPSA (29,1%) (p < 0,01). Na análise da regressão logística multivariada no sétimo modelo, o PHID foi adicionado. A estimativa global correta foi de 73,6% (32,6% para CaP, 92,1% para BPH). O PHID se aproximou da significância estatística como um preditor do estado da doença (p = 0,07, OR para CaP de 1,45, IC de 95%: 0,960–2,218). A AUC deste modelo foi 0,74 (IC 95%: 0,68–0,79), aumentando significativamente a precisão do modelo basal em 0–4% (IC 95%: 0–4%) (p = 0,01).	Na análise multivariada, p2PSA, % p2PSA, PHI, p2PSAD, %2PSAD e o PHID foi capaz de aumentar a precisão do modelo básico em 8, 6, 5, 5, 8 e 7%, respectivamente, mas não atingiu significância estatística em relação ao modelo basal.	Amostra relativamente pequena, o que não permite determinar o ponto de corte preciso do marcador para a prática clínica.	As isoformas PSA ajustadas à dimensão da próstata, e particularmente p2PSAD, que na análise univariada superou tPSA, PSAD e % fPSA, foram demonstradas na análise multivariada um preditor de CaP: o uso deste derivado de isoforma PSA produz um aumento de 5% (2– 9%) na precisão preditiva de uma biópsia positiva. Infelizmente, esse derivado da isoforma PSA não parece ser capaz de oferecer uma vantagem na detecção de PCacs.

Continuação: Quadro 3 - Resumo das características dos estudos incluídos (n=9)

Autores; Ano; País	Desenho de estudo	Objetivo	Nº de pacientes	Crítérios de inclusão	Análise estatística	Valores AUC	PCa geral	PCacs	Limitações	Conclusões
SCHULZE <i>et al</i> ; 2020; Alemanha	Estudo coorte retrospectivo.	Investigar a eficácia diagnóstica do PHI e PHID para evitar biópsias de próstata desnecessárias.	122	Pacientes com PSA suspeito (progressão e/ou elevação) e/ou Exame Digital Retal (DRE) suspeito.	Curva Característica de Operação do Receptor (ROC); Área sob a curva ROC (AUC); Análise de curva de decisão (DCA).	Os resultados de todos os cânceres diagnosticados apontaram uma maior eficácia para PHI e PHID (AUC= 0,722 e 0,739) do que %fPSA, PSA, PSAD (AUC= 0,612, 0,595, 0,698). Para carcinomas clinicamente significativos análise ROC foram melhores para PHI e PHID (AUC= 0,757 E 0,0764) do que %fPSA, PSA, PSAD (AUC= 0,627, 0,635, 0,732).	A análise de curva de decisão confirmou a superioridade de PHI e PHID sob tPSA no diagnóstico de câncer de próstata. Com o uso combinado de PHI e PHID (ponto de corte >40 e >0,9), apenas um câncer clinicamente significativo teria sido perdido (sensibilidade 98%) e em 24 pacientes (20%) a biópsia poderia ter sido evitada.	-	Disposição diferente de cortes para PHID. Para determinar um valor de corte confiável um número consideravelmente maior de pacientes precisa ser estudado em ensaios clínicos prospectivos controlados.	A integração de PHI e PHID, biópsias desnecessárias poderiam ser evitadas e o diagnóstico de tumores clinicamente insignificantes (população de vigilância ativa) poderia ser reduzido.

Continuação: Quadro 3 - Resumo das características dos estudos incluídos (n=9)

Autores; Ano; País	Desenho de estudo	Objetivo	Nº de pacientes	Crítérios de inclusão	Análise estatística	Valores AUC	PCa geral	PCacs	Limitações	Conclusões
STEPHAN <i>et al</i> ; 2021; Alemanha	Estudo de coorte prospectivo.	Investigar o valor de PHID para detectar qualquer PCa em comparação com PHI; Testar a capacidade diagnóstica PHID em diferentes subgrupos; E na detecção de PCacs (GS ≥ 7).	1.057	-	Curva Característica de Operação do Receptor (ROC); Área sob a curva ROC (AUC); Decisão a análise da curva (DCA).	A AUC para PHID (0,835) foi significativamente maior do que a AUC para PHI (0,801, p = 0,0013). PHID superou todos os outros parâmetros, incluindo PSA (AUC= 0,561), PSAD (AUC= 0,726) e %fPSA (AUC= 0,753, todos p <0,0001).	O DCA mostrou uma vantagem de benefício líquido máximo de 4 a 5% para PHID para uma ampla faixa entre 35 e 65% de probabilidade limite.	Ao comparar os 87 pacientes de baixo risco (GS <7) com todos os outros 465 pacientes com PCacs (GS ≥ 7), as AUCs para PHID (0,715) e PHI (0,74, p=0,27) não diferiram entre si. Conformemente, o PHID não pôde melhorar a detecção de PCacs (GS ≥ 7) em comparação (GS < 7) combinados na coorte prospectiva.	Não foram coletadas informações sobre histórico familiar dos pacientes; não foi incluído o exame de toque retal na análise.	Com base na análise ROC e DCA, o PHID teve uma vantagem em comparação com o PHI sozinho para detectar qualquer PCa. Mas PHI e PHID tiveram desempenho igual na detecção de PCacs (GS ≥ 7).

Continuação: Quadro 3 - Resumo das características dos estudos incluídos (n=9)

Autores; Ano; País	Desenho de estudo	Objetivo	Nº de pacientes	Crítérios de inclusão	Análise estatística	Valores AUC	PCa geral	PCacs	Limitações	Conclusões
TOSOIAN <i>et al</i> ; 2017; EUA	Estudo de coorte prospectivo.	Explorar a utilidade do PHID para a detecção de PCacs (definido como qualquer GS \geq 7 ou GS = 6 > 2 núcleos ou > 50% de qualquer núcleo positivo).	118	Pacientes que foram submetidos a teste de PHI na instituição como parte de uma avaliação diagnóstica para PCa entre dezembro de 2014 e dezembro de 2015 que posteriormente foram submetidos a biópsia da próstata.	Curva Característica de Operação do Receptor (ROC); Área sob a curva ROC (AUC); Modelo de regressão logística univariada e multivariada.	A PHID (AUC= 0,84), ofereceu capacidade discriminatória substancialmente melhor do que PSA (AUC= 0,52), PSAD (AUC= 0,70), %fPSA (AUC= 0,75), % volume fPSA (AUC= 0,79) e PHI (AUC= 0,76).	-	Os valores dos percentis 25 e 75 (limites inferior e superior do IQR) foram de 0,43 e 1,21, respectivamente. Entre os 47 homens com PCacs, 46 (97,9%) tinham PHID > 0,43. Com base no limiar de 0,43, a PHID teve uma sensibilidade de 97,9% e especificidade de 38,0% para a detecção de doença clínicamente significativa. E PHID > 0,43 conferiu 100% de sensibilidade para GS \geq 7.	Tamanho de amostra pequena; homens biopsiados com base na avaliação clínica de variáveis padrão; VP medido por TRUS; Análise não considerou outras ferramentas diagnósticas, como RM ou biomarcadores urinários; Pequeno número de fatores clínicos/demográficos para a modelagem multivariável.	PHID é uma medida relativamente simples que parece ser superior ao PSA e seus derivados para PCacs. Estudos adicionais são necessários para explorar melhor a utilidade potencial desta ferramenta de diagnóstico.

Continuação: Quadro 3 - Resumo das características dos estudos incluídos (n=9)

Autores; Ano; País	Desenho de estudo	Objetivo	Nº de pacientes	Critérios de inclusão	Análise estatística	AUC	PCa geral	PCacs	Limitações	Conclusões
XU <i>et al</i> ; 2020; China	Estudo multicêntrico observacional prospectivo.	Avaliar a associação entre PHI e PV e determinar se PV forneceria valor preditivo adicional quando combinado ao PHI para prever o PCa e o PCacs (GS ≥ 7).	1620	Nível de tPSA > 4,0 ng/mL; %fPSA < 0,16; e presença de nódulos na próstata suspeitos detectados por exame retal digital (DRE) ou ultrassom.	Curva Característica de Operação do Receptor (ROC); Área sob a curva ROC (AUC); Modelo de regressão logística univariada e multivariada.	AUC de PHID não superaram PHI para prever PCa ou PCacs. Apesar do efeito de sobreajuste dos modelos na Coorte 1, todos os modelos na Coorte 2 não superaram o PHI (todos $P > 0,05$) para prever PCa ou PCacs.	PHID teve maior Odds ratio que PHI ao prever PCa e PCacs nas duas coortes: PCa - ORPHID = 1,90 X ORPHI = 1,02 e ORPHID = 1,63 X ORPHI = 1,02) e para PCacs - ORPHID = 1,43 X ORPHI = 1,01 e ORPHID = 1,37 X ORPHI = 1,01.	-	VP foram todos calculados por TRUS, o que pode causar erro subjetivo entre diferentes ultrassonologistas; Todos os centros médicos participantes do estudo estão localizados em Xangai/China, podendo causar viés de seleção.	Em conclusão, os derivados baseados em PV (ambos PHIV e PHID) e modelos correlativos não melhoram as habilidades preditivas de PHI para CaP e CaP clinicamente significativo.

Fonte: O autor, 2022.

ANEXO A

Lista de verificação dos itens para revisões de escopo (PRISMA-ScR)

ETAPA	ITEM	DESCRIÇÃO DO ITEM	REPORTADO NA PÁGINA #
TÍTULO			
Título	1	Identifique o trabalho como uma revisão de escopo.	1
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Forneça um resumo estruturado que inclua (conforme aplicável): histórico, objetivos, critérios de elegibilidade, fontes de evidência, métodos de gráficos, resultados e conclusões relacionadas às perguntas e objetivos da revisão.	6,7
INTRODUÇÃO			
Justificativa	3	Descreva a justificativa para a revisão no contexto do que já é conhecido. Explique por que as perguntas/objetivos de revisão se prestam a uma abordagem de revisão de escopo..	18
Objetivos	4	Forneça uma declaração explícita das perguntas e objetivos que estão sendo abordados com referência aos seus elementos-chave (por exemplo, população ou participantes, conceitos e contexto) ou outros elementos-chave relevantes usados para conceituar as perguntas e/ou objetivos da revisão.	19
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão; informe se e onde pode ser acessado (por exemplo, um endereço da Web); e, se disponível, fornecer informações de registro, incluindo o número de registro.	-----
Critérios de elegibilidade	6	Especifique as características das fontes de evidência usadas como critérios de elegibilidade (por exemplo, anos considerados, idioma e status de publicação) e forneça uma justificativa.	20, 21
Fontes de informação*	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (por exemplo, bases de dados com datas de cobertura e contato com autores para identificar fontes adicionais), bem como a data em que a busca mais recente foi executada.	22
Procura	8	Apresente a estratégia de busca eletrônica completa para pelo menos 1 banco de dados, incluindo quaisquer limites utilizados, de forma que possa ser repetido.	21, 22
Seleção de fontes de evidência†	9	Indique o processo de seleção de fontes de evidência (ou seja, triagem e elegibilidade) incluídas na revisão de escopo.	12, 13, 14, 15, 16, 17
Processo de criação de gráficos de dados‡	10	Descrever os métodos de gráficos de dados das fontes de evidência incluídas (por exemplo, formulários calibrados ou formulários que foram testados pela equipe antes de seu uso e se o gráfico de dados foi feito de forma independente ou duplicada) e quaisquer processos para obter e confirmar dados de investigadores.	20

ETAPA	ITEM	DESCRIÇÃO DO ITEM	REPORTADO NA PÁGINA #
Itens de dados	11	Liste e defina todas as variáveis para as quais os dados foram solicitados e quaisquer suposições e simplificações feitas.	20, 22
Avaliação crítica de fontes individuais de evidência§	12	Se feito, forneça uma justificativa para a realização de uma avaliação crítica das fontes de evidência incluídas; descrever os métodos usados e como essas informações foram usadas em qualquer síntese de dados (se apropriado).	-----
Síntese de resultados	13	Descrever os métodos de manipulação e resuma os dados que foram mapeados.	24, 25, 26, 27, 28, 29
RESULTADOS			
Seleção de fontes de evidência	14	Forneça o número de fontes de evidência selecionadas, avaliadas quanto à elegibilidade e incluídas na revisão, com os motivos das exclusões em cada estágio, de preferência usando um diagrama de fluxo.	24
Características das fontes de evidência	15	Para cada fonte de evidência, apresente as características para as quais os dados foram mapeados e forneça as citações.	44,45,46,47,48,49, 50,51,52
Avaliação crítica dentro das fontes de evidência	16	Se feito, apresente dados sobre a avaliação crítica das fontes de evidência incluídas (ver item 12).	-----
Resultados de fontes individuais de evidência	17	Para cada fonte de evidência incluída, apresente os dados relevantes que foram mapeados relacionados às questões e objetivos da revisão.	44,45,46,47,48,49, 50,51,52
Síntese de resultados	18	Resuma e/ou apresente os resultados do gráfico conforme eles se relacionam com as perguntas e objetivos da revisão.	24, 25, 26, 27, 28, 29
DISCUSSÃO			
Resumo das evidências	19	Resuma os principais resultados (incluindo uma visão geral dos conceitos, temas e tipos de evidências disponíveis), faça um link para as perguntas e objetivos da revisão e considere a relevância para os grupos-chave.	29,30,31
Limitações	20	Discutir as limitações do processo de revisão de escopo.	-----
Conclusão	21	Fornecer uma interpretação geral dos resultados em relação às questões e objetivos da revisão, bem como possíveis implicações e/ou próximos passos.	31
FINANCIAMENTO			

ETAPA	ITEM	DESCRIÇÃO DO ITEM	REPORTADO NA PÁGINA #
Financiamento	22	Descreva as fontes de financiamento para as fontes de evidência incluídas, bem como as fontes de financiamento para a revisão de escopo. Descrever o papel dos financiadores da revisão de escopo.	-----

JBÍ = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* De onde as fontes de evidência (ver segunda nota de rodapé) são compiladas, como bancos de dados bibliográficos, plataformas de mídia social e sites.

† Um termo mais inclusivo/heterogêneo usado para explicar os diferentes tipos de evidências ou fontes de dados (por exemplo, pesquisa quantitativa e/ou qualitativa, opinião de especialistas e documentos de políticas) que podem ser elegíveis em uma revisão de escopo em vez de apenas estudos. Isso não deve ser confundido com fontes de informação (ver primeira nota de rodapé).

‡ As estruturas de Arksey e O'Malley (6) e Levac e colegas (7) e a orientação do JBÍ (4, 5) referem-se ao processo de extração de dados em uma revisão de escopo como gráficos de dados.

§ O processo de examinar sistematicamente evidências de pesquisa para avaliar sua validade, resultados e relevância antes de usá-las para informar uma decisão. Este termo é usado para os itens 12 e 19 em vez de "risco de viés" (que é mais aplicável a revisões sistemáticas de intervenções) para incluir e reconhecer as várias fontes de evidência que podem ser usadas em uma revisão de escopo (por exemplo, quantitativa e/ou ou pesquisa qualitativa, opinião de especialistas e documento de política).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–473. doi: 10.7326/M18-0850.