

Newsletter TDT

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA



Hospital
Pulido Valente



nº 21, Janeiro 2015

Os TDT no

Cancro da Próstata

Os Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica no Cancro da Próstata

Grupo Newsletter

Análises Clínicas: Teresa Matos

Anatomia Patológica: Luís Martins

Cardiopneumologia: Eunice Conduto

Dietética: Cecília Gomes

Farmácia: Marco Silva

Fisioterapia: Maria do Carmo Rocha

Neurofisiologia: Joana Pires

Radiologia: Mónica José

Radioterapia: Sofia Moura

Terapia da Fala: Pedro Aires de Sousa

Terapia Ocupacional: Liliana Mendes

Índice

«Cancro da Próstata»	4
A) Anatomia Patológica	4
A1) Anatomia geral da próstata.....	4
A2) Estrutura da próstata	4
A3) Patologias da próstata.....	4
A4) Diagnóstico das patologias da próstata	5
A5) Classificação do adenocarcinoma da próstata através da escala de Gleason	5
A6) Diferentes produtos biológicos que podem chegar ao serviço de Anatomia Patológica	6
A7) Cuidados a ter no manuseamento das biópsias por agulha e RTU-P.....	6
A8) Cuidados a ter no caso de peças cirúrgicas simples e complexas da próstata	7
B) Análises Clínicas e Saúde Pública	11
B1) Determinação do Antígeno Específico da Próstata (PSA)	11
C) Radiologia	12
C1) A Imagiologia no estadiamento do Cancro da Próstata	12
D) Farmácia	13
D1) Hormonoterapia.....	13
D2) Quimioterapia	14
E) Radioterapia	14
E1) Radioterapia externa	14
E2) Braquiterapia	15
F) Dietética	16
F1) Intervenção nutricional em doentes com Cancro da Próstata submetidos a Radioterapia	16
G) Fisioterapia.....	17
G1) Intervenção da Fisioterapia do CHLN – HSM em utentes submetidos a prostatectomia radical.....	17



«Cancro da Próstata»

Ana Judite Santos¹, Ana Luísa Corte Real², Henrique Pereira², Mara Carriço³, Mara Santos⁴, Marco Silva⁵, Mayra Pereira⁵, Mónica José⁶, Pedro Nunes⁶, Rita Dias⁷, Rute Dias¹, Sónia Perdigo⁴, Susana Silva³, Teresa Matos⁸

¹Fisioterapeuta, Serviço de Medicina Física e Reabilitação, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

²Técnico de Farmácia do Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

³Técnica de Análises Clínicas e Saúde Pública – Laboratório de Química Clínica, Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

⁴Técnica de Anatomia Patológica, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

⁵Técnica de Radioterapia, Serviço de Radioterapia, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

⁶Técnico de Radiologia, Serviço de Imagiologia, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

⁷Dietista, Serviço de Dietética e Nutrição, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

⁸Técnica de Análises Clínicas e Saúde Pública – Laboratório de Urgência, Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

O cancro da próstata é um dos principais problemas médicos do universo masculino, uma vez que se trata do tipo mais frequente de cancro no homem. Segundo a Associação Portuguesa de Urologia, este representa a segunda causa de morte por cancro no homem nos países ocidentais.⁴

Com o aumento da esperança média de vida verifica-se também um aumento da incidência e da mortalidade do cancro da próstata.⁸¹

Por ter uma evolução geralmente silenciosa (assintomática) pode atingir estadios avançados até que seja diagnosticado, como tal, é deveras importante que se aposte na detecção precoce da doença. Em Portugal, o cancro da próstata atinge anualmente 3500 a 4000 portugueses, sendo que 1800 acabam por morrer.³⁹

Como é uma doença geralmente assintomática é relevante ter em conta a qualidade de vida do doente *versus* os efeitos secundários do tratamento. Assim, e para cada doente, as características do tumor a tratar devem ser cuidadosamente valorizadas, bem como as diferentes opções de tratamento. Os possíveis tratamentos dependem igualmente do grau e do estadio da doença.¹⁵

Os principais tratamentos existentes para o cancro da próstata são a cirurgia, a radioterapia e a terapêutica farmacológica (hormonoterapia e quimioterapia).⁷⁴

A) Anatomia Patológica

A1) Anatomia geral da próstata

A glândula prostática pesa aproximadamente 20 g e mede cerca de 4 cm de comprimento e 2 cm de largura. Localiza-se na cavidade pélvica, atrás da face posterior da sínfise púbica, na base da bexiga, onde envolve a uretra prostática e os dois canais ejaculadores. É composta por uma cápsula de músculo liso e de numerosos feixes de fibras musculares, que irradiam para o interior da glândula na direcção da uretra. Recobrendo estas trabéculas musculares encontra-se o epitélio cilíndrico que forma dilatações saculares, para o interior das quais as células excretam o líquido prostático. Os canais prostáticos, em número de 20 a 30, conduzem estas secreções para a uretra prostática.

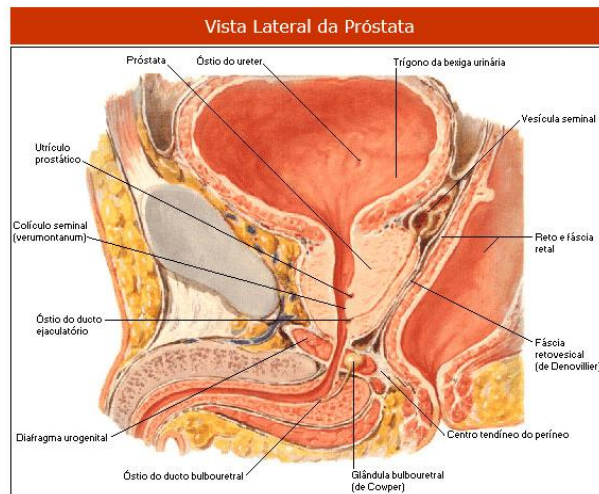


Fig. 1 - Imagem ilustrativa da vista lateral da próstata na cavidade pélvica.⁷⁶

A2) Estrutura da próstata

A glândula prostática é constituída por 30 a 50 glândulas túbulo-alveolares dispostas em 3 camadas concêntricas (Fig. 2):

- Zona central, que rodeia os canais ejaculadores, por onde o sêmen vai passar para a uretra (cerca de 25% do órgão);
- Zona de transição, a zona que rodeia a uretra prostática, onde se desenvolve o aumento benigno ou hiperplasia benigna da próstata (5 a 10% da próstata normal);
- Zona periférica, zona que rodeia a uretra distal, onde estão contidas a maior parte das glândulas prostáticas e, mais frequentemente, se originam os adenocarcinomas da próstata (e que corresponde a 70% da próstata normal).

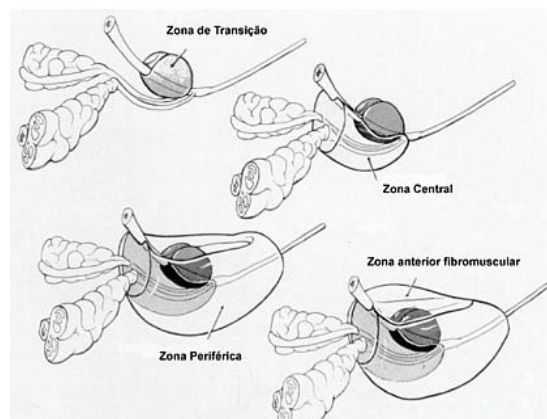


Fig. 2 - Esquema representativo das três camadas concêntricas da próstata.⁴⁸

A3) Patologias da próstata

Como patologias mais comuns da próstata podem enumerar-se:

- A doença inflamatória da próstata, designada por prostatite (que pode ser aguda ou crónica), normalmente provocada por agentes infecciosos que causam primeiramente infecção aguda da bexiga e/ou uretra, de como é exemplo a *E.coli* e *Proteus spp*, ou até mesmo, microrganismos sexualmente transmissíveis, como

Gonococcus e *Chlamydia*. A prostatite aguda pode evoluir para uma prostatite crônica, caso não seja tratada convenientemente.

- A hiperplasia benigna da próstata (HBP), a patologia mais frequente e com uma grande incidência em homens com idade superior a 45 anos. A próstata vai crescendo com o decorrer da idade sob a influência da hormona testosterona e quando aumenta significativamente de volume, a cápsula prostática, sendo pouco distensível, começa a contrariar esse crescimento. Consequentemente, a glândula começa a provocar compressão/obstrução da uretra prostática e eventualmente do colo vesical, dificultando a capacidade de micção do doente (Fig. 3).

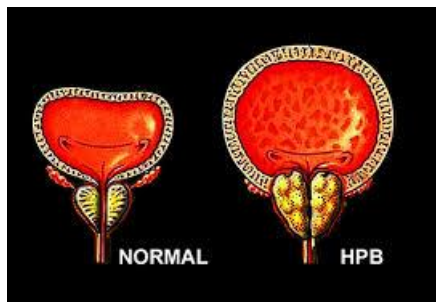


Fig. 3 - Esquema ilustrativo da obstrução da uretra prostática e do colo vesical por HBP.⁵²

Consequentemente, a parede da bexiga torna-se mais espessa, uma vez que tem de realizar um maior esforço para expulsar a urina e começa a ficar irritável e sensível, contraindo-se com pequenas quantidades de urina, o que provoca micções frequentes. Com o progressivo enfraquecimento da força muscular da bexiga, ela perde a capacidade de se esvaziar a si própria e a urina começa a ficar parcialmente retida. Esta realidade pode conduzir a inúmeras consequências prejudiciais, nomeadamente infecções do trato urinário (a urina ao ficar retida, gera um ambiente propício ao desenvolvimento de agentes infecciosos que não são eliminados através da micção), a formação de cálculos renais e, em casos de obstrução grave, pode provocar hidronefrose e insuficiência renal.

A patogenia da HBP não é bem conhecida, mas pensa-se que se deve a um desequilíbrio do balanço androgénio-estrogénio. Na verdade, ao longo da sua vida, o homem produz testosterona, a principal hormona masculina, mas também pequenas quantidades de estrogénio, a principal hormona feminina. Com a idade, a quantidade sanguínea de testosterona diminui, havendo uma maior percentagem de estrogénio, responsável pelo aumento da actividade de substâncias que promovem o crescimento das células prostáticas. Outra teoria recente aponta a dihidrotestosterona (DHT), uma substância derivada da testosterona, como a responsável pelo crescimento prostático. Cientistas demonstraram que os homens que não produzem testosterona DHT não desenvolvem HBP.

- O adenocarcinoma da próstata, que é o segundo tipo de tumor mais frequente no homem, com uma grande taxa de incidência acima dos 55 anos.

A4) Diagnóstico das patologias da próstata

Apesar de existirem inúmeros exames complementares que podem ser indicadores de patologia prostática, como a fluxometria urinária, a medição do resíduo urinário pós-miccional, a urografia endovenosa e a cistoscopia, é o toque rectal, a ecografia e a análise sanguínea dos níveis de Antígeno Específico da Próstata (PSA) que mais são utilizados como principais exames no diagnóstico de patologias da próstata.

A5) Classificação do adenocarcinoma da próstata através da escala de Gleason¹

O esquema de classificação histológica mais utilizado para o adenocarcinoma da próstata é o proposto por Gleason (Fig. 4), o qual é baseado na diferenciação arquitetural do tumor, considerando que diferentes padrões podem ser observados no mesmo tipo de tumor. Existem 5 graus diferentes, numerados de 1 a 5, em que o 1 corresponde a um tumor bem diferenciado (menor diferença do padrão histológico normal) e o 5 a um tumor pouco diferenciado (afasta-se completamente do padrão histológico normal). Segundo esta classificação, o Patologista atribui um *score* final de Gleason, que consiste na soma de dois dos graus acima referidos: o primeiro que traduz o padrão arquitetural predominante, isto é, a população celular mais abundante na totalidade da amostra; e o segundo grau, que tem em consideração o segundo padrão morfológico mais frequente (segunda população celular mais abundante na amostra). Desta forma, o *score* final de Gleason varia entre 2, no caso de Gleason 1+1 (tumor bem diferenciado) e 10, de Gleason 5+5 (tumor pouco diferenciado).

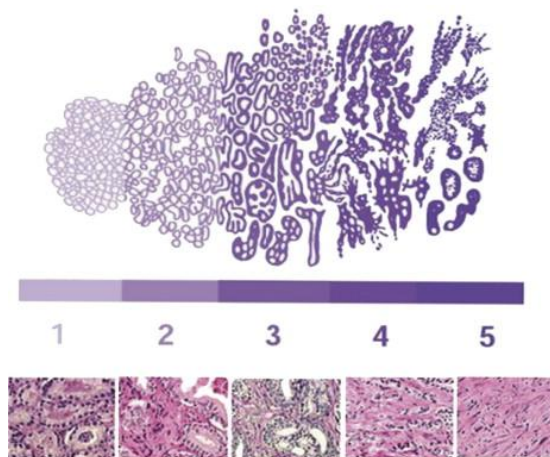


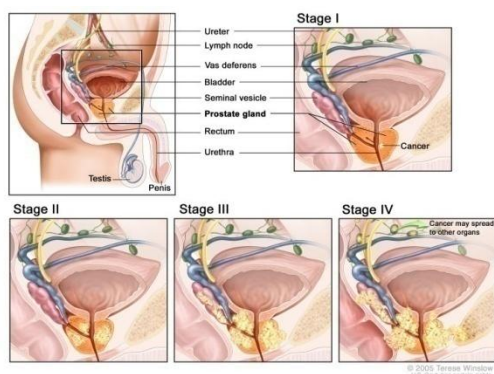
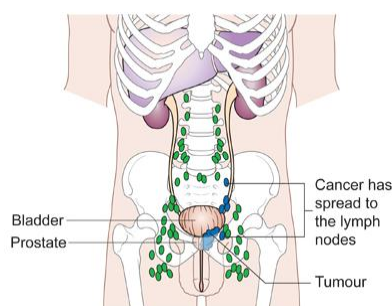
Fig. 4 - Escala de Gleason para a classificação histológica do adenocarcinoma da próstata, tendo em conta a morfologia/arquitetura tecidual e diferenciação tumoral e as respectivas imagens histológicas exemplificativas de cada grau.⁵⁷

O estadiamento do tumor é definido através da classificação TNM (Tabela 1): a inicial "T" refere-se ao tumor primário, às suas dimensões e extensão, isto é, se está limitado à próstata ou já invade estruturas/órgãos anatomicamente próximos (Fig. 5); a "N" refere-se à existência ou não de invasão dos gânglios linfáticos regionais por tumor (gânglios pélvicos e paraaórticos) (Fig. 6); e a "M" diz respeito à existência ou não de metástases à distância, isto é, se células neoplásicas já entraram na corrente sanguínea e se disseminaram para outros órgãos em que não existe uma relação anatómica, como os ossos, pulmões, fígado e cérebro, sendo, neste caso, a metastização óssea a mais frequente.

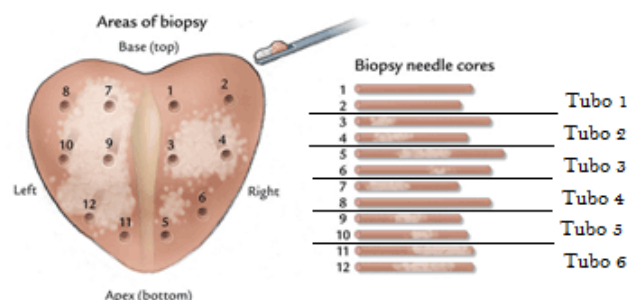
¹Donald F. Gleason, M.D., patologista-chefe do Minneapolis Veterans Affairs Hospital, conhecido por ter elaborado a escala de Gleason.

Tabela 1 - Tabela de classificação TNM utilizada para o estadiamento dos tumores da próstata.⁴¹

T - Tumor primário	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
T1	Tumor clinicamente não palpável ou visível por método de imagem
T1a	Tumor incidental - achado histopatológico em ≤5% do tecido de ressecção
T1b	Tumor incidental - achado histopatológico em >5% do tecido de ressecção
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (PSA elevado)
T2	Tumor confinado à próstata
T2a	Tumor engloba metade de um dos lobos ou menos
T2b	Tumor engloba mais da metade de um lobo, mas não os dois lobos
T2c	Tumor engloba ambos lobos
T3	Tumor além da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor envolve a vesícula seminal (uma ou ambas)
T4	Tumor fixo ou invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica
N - Envolvimento linfonodal regional	
Nx	Linfonodos regionais não avaliados
N0	Sem metástases para linfonodos regionais
N1	Metástases linfonodais regionais
M - Metástases a distância	
Mx	Metástases a distância não avaliadas
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância
M1a	Linfonodos não regionais
M1b	Ossos
M1c	Outros órgãos

Fig. 5 - Esquema ilustrativo da classificação de T1 a T4 para o estadiamento do tumor da próstata.³⁶Fig. 6 - Esquema ilustrativo do tumor da próstata que já se disseminou aos gânglios linfáticos regionais.⁴⁴

As biópsias prostáticas transrectais (ecodirigidas), recebidas no serviço de Anatomia Patológica, são realizadas por agulha e normalmente são sextantes, isto é, seguem um protocolo de colheita. Assim sendo, são enviados seis tubos, cada um deles com dois fragmentos filiformes, em média com 1 cm de comprimento, da zona basal, medial e apical à esquerda e à direita da próstata (Fig. 7).

Fig. 7 - Biópsias prostáticas sextantes.⁵³

Os RTU-P são produtos constituídos por vários fragmentos irregulares/cilíndricos, de aspecto cinzento-rosado e com consistência elástica, que resultam da remoção do tecido prostático obstrutivo (hiperplásico), através de um ressectoscópio que é introduzido na uretra (Fig. 8).

Fig. 8 - Fragmentos de RTU-P.⁵⁹

No caso das peças de prostatectomia simples/adenomectomia prostática, a próstata é excisada parcialmente, sendo removida a parte interna obstrutiva e poupadas as vesículas seminais. Pelo contrário, nas prostatectomias radicais, a próstata é excisada na sua totalidade, juntamente com as vesículas seminais e gânglios linfáticos periféricos. Nas peças de cistoprostatectomias radicais (as mais complexas), é feita a remoção em bloco da próstata, vesículas seminais, bexiga, cotos ureterais e gânglios linfáticos.

A7) Cuidados a ter no manuseamento das biópsias por agulha e RTU-P

As biópsias por agulha bem como os RTU-P são seguidos, no próprio dia, pelo técnico de Anatomia Patológica (TAP). Tendo em consideração o protocolo do serviço, existem alguns cuidados a ter:

- No caso das biópsias por agulha - o TAP deve conferir sempre o número do exame, bem como o nome do doente que consta na requisição, com os respectivos tubos das biópsias e colocá-los por ordem na bancada da hotte (de 1 a 6, no caso das biópsias sextantes); depois deve identificar as cassetes com o respectivo número de exame e nível da biópsia (de 1 a 6); colocar os fragmentos filiformes o mais esticados possível nas devidas cassetes, sob esponjas embebidas em álcool a 70°; posteriormente deve medir

A6) Diferentes produtos biológicos que podem chegar ao serviço de Anatomia Patológica

No que diz respeito à próstata, são vários os produtos que podem chegar ao Laboratório de Anatomia Patológica. Numa ordem crescente de complexidade podem enumerar-se: as biópsias por agulha (ecoguiadas), Ressecção Transuretral da Próstata (RTU-P), as peças operatórias de prostatectomia simples/adenomectomias, de prostatectomias radicais e ainda as cistoprostatectomias radicais.

cada fragmento e apontar as suas medidas na requisição e na lateral da cassette; e por fim deve proceder ao registo da colheita de fragmentos no computador, onde também fica gravado o número de fragmentos e cassetes de cada caso (Fig. 9).

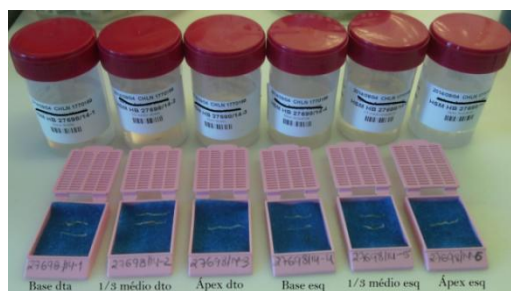


Fig. 9 - Manuseamento e preparação das biópsias prostáticas por agulha para o processamento histológico: Confirmação do produto com a requisição do doente; Identificação; Acondicionamento nas respectivas cassetes e registo das suas dimensões.²⁴

- b) No caso dos RTU-P - o TAP deve também confirmar se o número do exame e o nome do doente correspondem ao tubo, antes de começar a manusear os fragmentos. Depois de confirmado, o TAP identifica as cassetes e realiza a pesagem dos fragmentos, apontando o seu peso total na requisição; posteriormente começa a colocá-los nas cassetes. Normalmente, todo o material é seguido, no entanto, em casos em que o material enviado seja muito abundante (peso superior a 10 g), perfazem-se quatro cassetes e segue-se mais 1 cassete por cada 10 g de peso, por ex: RTU-P com 23 g, seguem 6 cassetes e o restante material fica para reserva, podendo ser analisado posteriormente, caso haja alguma suspeita por parte do Patologista.

A8) Cuidados a ter no caso de peças cirúrgicas simples e complexas da próstata

As peças cirúrgicas que chegam ao serviço de Anatomia Patológica, sejam elas simples ou complexas, ficam a fixar em formol até ao dia seguinte, para serem sujeitas a um exame macroscópico por parte do Patologista ou do Técnico assistente do Patologista, que é o TAP com formação em Macroscopia de Peças Cirúrgicas, que está também autorizado a dar entradas no lugar do Patologista.

No momento do Exame Macroscópico é necessário ter em atenção alguns cuidados, que são comuns a todas as biópsias e peças cirúrgicas, nomeadamente confirmar o nome do doente e o número do exame; leitura do diagnóstico clínico para uma melhor interpretação da peça; elaboração da sua descrição macroscópica de forma sistemática e com uma linguagem científica e bastante completa, de forma a que qualquer Patologista que a leia consiga reproduzir a imagem da peça em causa; e por fim proceder ao protocolo de colheita da peça de forma objectiva, reunindo fragmentos que sejam representativos da globalidade da peça e todas as suas diferentes áreas. No relatório de resposta do Patologista ao médico assistente do doente, constará tanto a descrição macroscópica como a microscópica, dada através da posterior histologia.

Peça operatória de prostatectomia simples/adenomectomia prostática por HBP

Procedimentos na Sala de Entradas (Laboratório 1):

- Identificação da peça recebida, registo do peso, dimensões (comprimento x largura x profundidade) e descrição das características da superfície externa e de secção, após o corte (forma, cor, aspecto) (Figs. 10 e 11) e consistência da peça.



Fig. 10 - Aspecto macroscópico da superfície externa de uma peça de prostatectomia simples por HBP.³⁸

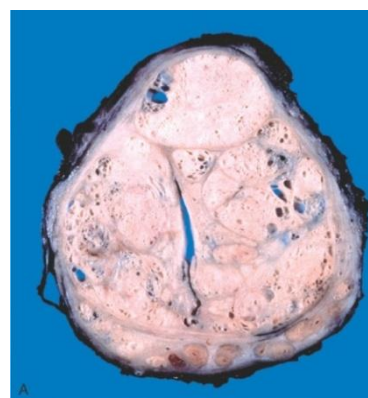


Fig. 11 - Aspecto macroscópico da superfície de secção de uma peça de prostatectomia simples por HBP.⁶⁴

- Depois de realizada a descrição macroscópica, sectionar a peça em fatias seriadas e observar toda a sua superfície de secção, seleccionando as diferentes áreas a colher, e que sejam mais relevantes para confirmação do diagnóstico. Como no caso das prostatectomias simples por HBP, a superfície de secção é normalmente muito homogênea, deve colher-se em média 3/4 fragmentos representativos da amostra, tendo em conta também o peso da peça e a sua homogeneidade/heterogeneidade. Caso o Patologista suspeite histologicamente de algo, como por exemplo um foco de adenocarcinoma (apesar de raro nestas amostras por HBP), pode voltar-se a ver a peça e colher novos fragmentos.

Peça operatória de prostatectomia radical

Procedimentos na Sala de Entradas (Laboratório 1):

- No caso das prostatectomias radicais, como o órgão é enviado na sua totalidade, é muito importante realizar a orientação da peça (caso seja possível), tendo em atenção os seguintes aspectos anatómicos: a face posterior da próstata é plana (Fig. 12) e a face anterior ligeiramente convexa (Fig. 13); os canais deferentes e as vesículas seminais têm inserção na sua face posterior (Fig. 14); a base, na face superior junto ao colo vesical é mais plana (Fig. 14) e o ápex na face inferior, onde se reconhece também o orifício da uretra prostática, tem forma convexa, conferindo-lhe um aspecto de cone (Figs. 12 e 13). Para ajudar a orientar a peça, pode colocar-se um estilete através da uretra prostática desde o ápex até à base (Fig. 14);



Fig. 12 - Vista posterior da peça operatória de prostatectomia radical: face posterior mais plana e o ápex (inferiormente) com forma convexa.⁵⁵



Fig. 13 - Vista anterior da peça operatória de prostatectomia radical, com aspecto mais convexo.⁵⁵

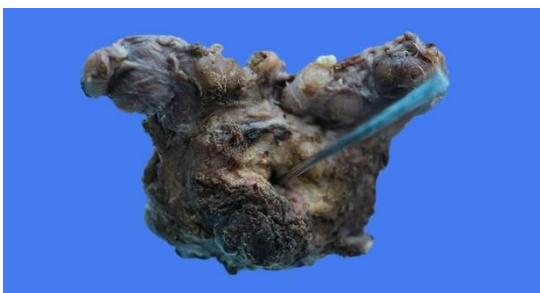


Fig. 14 - Vista superior da peça operatória de prostatectomia radical, onde se observa a base mais plana, o colo vesical, com o orifício da uretra prostática (com estilete) e a inserção posterior das vesículas seminais.⁵⁵

- Proceder à gravação da sua descrição macroscópica, na qual se identifica a peça operatória em causa e se descreve o peso total, as dimensões da próstata (eixos súpero-inferior, latero-lateral e ântero-posterior) e das vesículas seminais, o aspecto da superfície externa e de secção (Fig. 15) (se macroscopicamente se identifica tumor, descrever a sua localização, dimensões, cor, definição dos limites, consistência e distância à margem cirúrgica) e a consistência geral da peça;

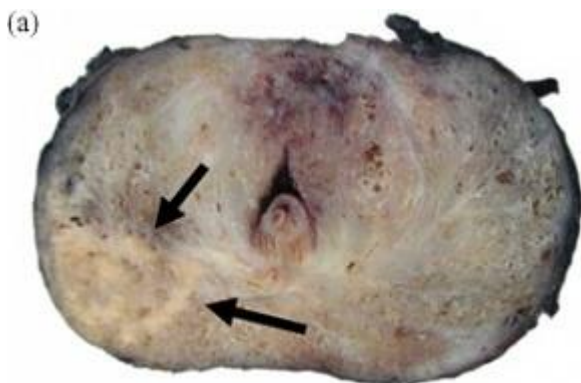


Fig. 15 - Superfície de secção de uma prostatectomia radical, na qual se observa um tumor periférico adjacente à margem cirúrgica, assinalado com setas negras.⁴⁶

- Realizar a pintura da peça com tinta-da-china, de modo a que o Patologista consiga avaliar microscopicamente as margens do tumor e, verificar se o mesmo está confinado à próstata ou invade a sua cápsula, o que significa que poderá existir tumor nos tecidos periprostáticos e órgãos anatomicamente relacionados (ex: bexiga);
- Seccionar a peça em fatias seriadas (Fig. 16) e segui-la na totalidade de acordo com o protocolo do serviço.

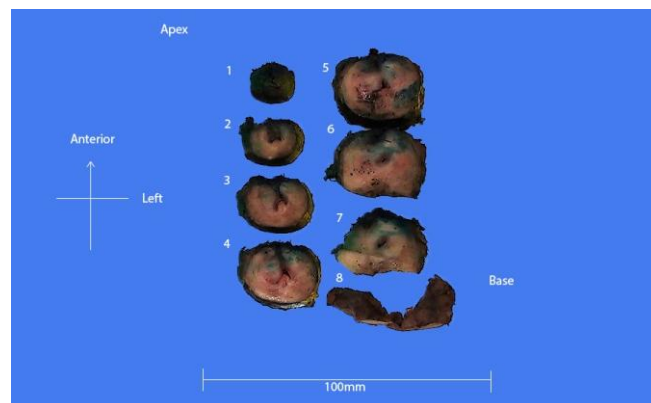


Fig. 16 - Secções paralelas e seriadas da peça de prostatectomia radical dispostas por ordem do ápex para a base.⁵⁷

É de salientar que existem vários protocolos de colheita de prostatectomias radicais na literatura da Anatomia Patológica, no entanto, numa tentativa de uniformizar os procedimentos, todos os Patologistas seguem o mesmo protocolo de colheita, o qual está ilustrado no esquema seguinte:

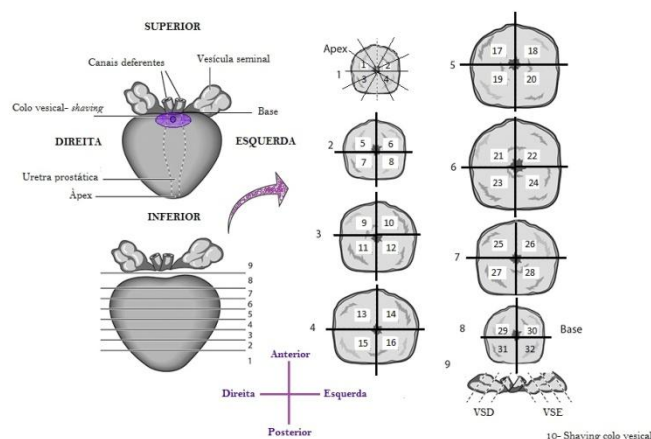


Fig. 17 - Esquema com exemplo de protocolo de colheita de fragmentos na prostatectomia radical.⁵⁵

Tomando em consideração este esquema, as cassetes são numeradas sempre da mesma forma: as 4 primeiras correspondem ao ápex; da cassete 5 a 32 (no caso ilustrado) correspondem aos diferentes fragmentos da próstata na sequência - anterior (direita e esquerda) e posterior (direita e esquerda) e as últimas cassetes ao *shaving* do colo vesical e fragmentos das vesículas seminais direita e esquerda.

Peça operatória de cistoprostatectomia radical

Procedimentos na Sala de Entradas (Laboratório 1):

- Orientar a peça em questão, tendo sempre presentes alguns aspectos anatómicos relevantes, que ajudam na sua orientação: o revestimento peritoneal na face posterior da bexiga é mais longo que na face anterior e as vesículas seminais estão presentes na face posterior (Fig. 18);

- Depois de orientada a peça, é necessário pintá-la com tinta-da-china e abrir a bexiga pela face anterior em Y (longitudinalmente e depois em direcção aos ureteres) (Figs. 18 e 19), esticá-la numa cortiça e submergir a peça em formol durante 24 a 48h, para fixação e posterior exame macroscópico;

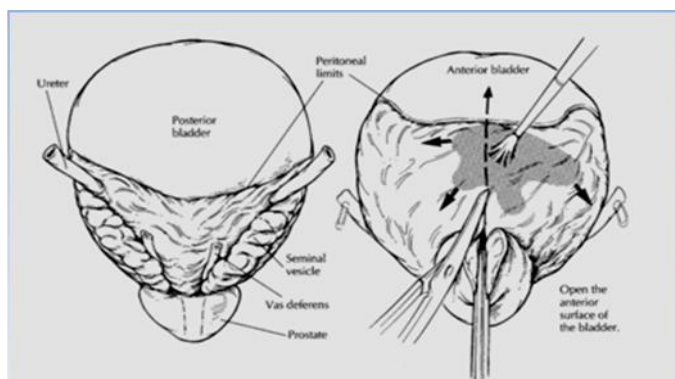


Fig. 18 - Orientação da cistoprostatectomia, pintura e abertura.¹⁰⁰

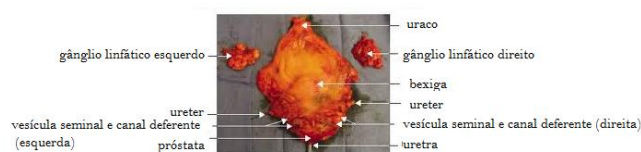


Fig. 19 - Macroscopia de uma peça de cistoprostatectomia já aberta e a fresco.⁵¹

- Depois de fixada a peça, procede-se à sua descrição macroscópica, na qual se dá a denominação da peça, se regista as dimensões de todos os seus componentes: bexiga, ureteres, próstata, vesículas seminais, eventual tecido adiposo aderente, bem como de gânglios linfáticos que se isolem da peça; descrição das superfícies externas (Fig. 20) e de secção de cada um dos órgãos envolvidos e características do tumor: localização, dimensões, cor, consistência, definição dos contornos e estruturas invadidas.

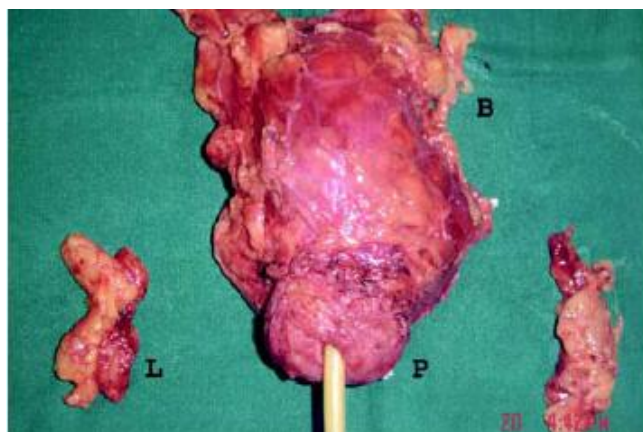


Fig. 20 - Macroscopia de uma peça de cistoprostatectomia radical ainda fechada e a fresco, onde se pode visualizar a próstata (P), a bexiga (B) e gânglios linfáticos (L).⁵⁶

- Depois de seccionada a peça, procede-se a uma boa amostragem de fragmentos, representativos de toda a peça em causa, para a avaliação microscópica e posterior diagnóstico. Assim sendo, na colheita de fragmentos destas peças, seguem-se múltiplos fragmentos do tumor da próstata, tendo em conta as diferentes áreas/aspectos do tumor, a transição para o parênquima normal e a relação do tumor com órgãos/estruturas adjacentes invadidas (bexiga, vesículas seminais, gordura adjacente); fragmentos das vesículas seminais; fragmentos de várias áreas da bexiga (face anterior, posterior e paredes laterais direita e esquerda, por exemplo) e cotos ureterais, e de eventuais gânglios linfáticos.

É de salientar que as peças de cistoprostatectomias radicais poderão ser acompanhadas de celulectomias pélvicas, que consistem em fragmentos de tecido adiposo, dos quais se podem isolar gânglios linfáticos que poderão estar comprometidos e, como tal, apresentarem metástases.

Do exame macroscópico ao exame microscópico

Após a colheita de fragmentos, segue-se todo o processamento histológico normal até à obtenção das lâminas, que depois de sujeitas a um controlo de qualidade por parte do TAP, são entregues ao respectivo patologista. O patologista observa cada lâmina ao microscópico e elabora a descrição microscópica, que juntamente com a descrição macroscópica da peça constituirá o relatório final, que será encaminhado para o médico assistente. No caso das biópsias prostáticas e RTU-P, em que se observe microscopicamente tumor, o Patologista inclui no relatório microscópico o *score* de Gleason. No caso das peças operatórias de prostatectomias radicais e cistoprostatectomias radicais, é descrito o *score* de Gleason e definido o estadiamento do tumor através da classificação TNM.

“Da Macroscopia à Microscopia, que se observará depois ao microscópio?”

Dando continuidade ao exame macroscópico que é extremamente importante e fornece por vezes informação que permite transpor logo para o diagnóstico, pode apresentar-se de seguida um esquema muito sucinto sobre a estrutura da próstata e algumas fotos ilustrativas da sua histologia, visto ser interessante observar as peças a olho nu, procedendo à sua descrição macroscópica e posteriormente comprovar histologicamente, através da microscopia, esses mesmos achados macroscópicos.

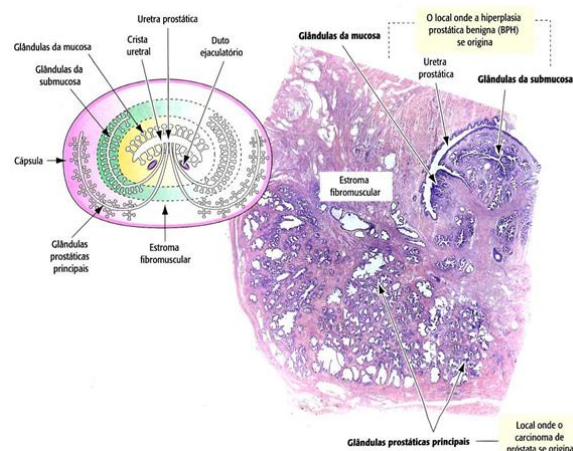


Fig. 21 - Esquema ilustrativo da histologia da próstata e fotografia de corte histológico da próstata corado com Hematoxilina-Eosina.³⁵

Tecido prostático normal

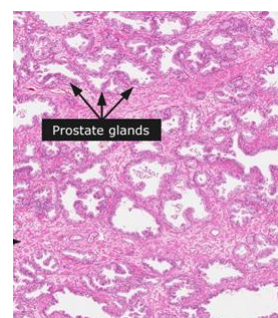


Fig. 22 - Fotografia de corte histológico de próstata corado com Hematoxilina-Eosina, mostrando o tecido prostático normal.⁵⁴

Hiperplasia Benigna da Próstata

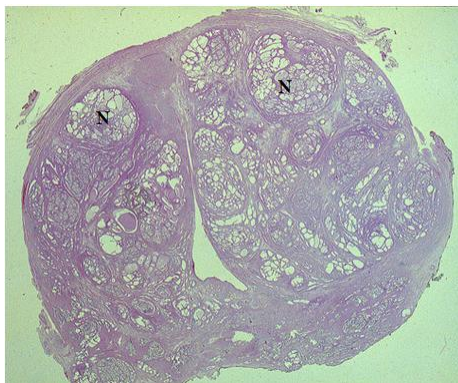


Fig. 23 - Fotografia de corte histológico corado com Hematoxilina-Eosina, ilustrando os nódulos (N) característicos da HBP, que se observam macroscopicamente numa peça de prostatectomia simples.⁵⁸

Adenocarcinoma da próstata

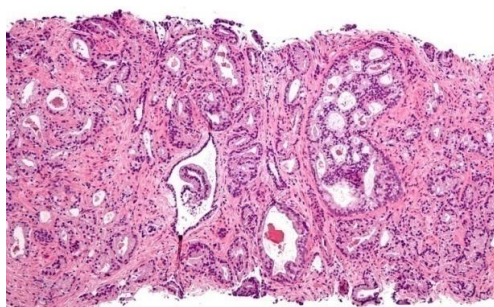


Fig. 24 - Fotografia de corte histológico de uma biópsia prostática obtida por agulha, corado com Hematoxilina-Eosina, revelando o padrão histológico típico de carcinoma da próstata.³⁷

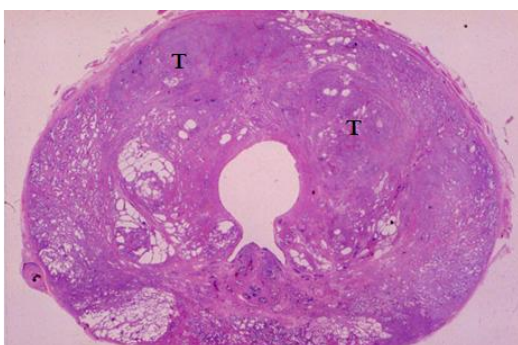


Fig. 25 - Fotografia de corte histológico corado com Hematoxilina-Eosina, ilustrando o adenocarcinoma da próstata (T), que se pode visualizar macroscopicamente numa peça de prostatectomia radical.⁵⁸

Finalizando esta apresentação temática, pode ainda dizer-se que poderá ser requerida por parte do Patologista, a realização de outras técnicas complementares, como colorações especiais a nível de Histoquímica e principalmente a nível de Imunocitoquímica, para ajudar no diagnóstico final.

A9) A Imunohistoquímica no Cancro da Próstata

Os esforços de detecção precoce do carcinoma da próstata, identificados em fases clínicas e patológicas iniciais levaram ao aumento do número de biópsias, que se caracterizam pelo seu tamanho bastante reduzido e, por vezes, por uma área tumoral escassa. Na realidade, a conclusão de adenocarcinoma pode tornar-se difícil devido à presença de carcinomas mínimos ou alterações pseudoneoplásicas, como proliferação atípica de pequenos ácinos.

Nestes casos, o uso da técnica de Imunohistoquímica, tornou-se essencial para evidenciar a presença ou ausência de uma camada

de células basais, em pequenos focos de glândulas atípicas, ajudando a estabelecer um diagnóstico de benignidade ou malignidade, ou seja, distinguindo adenocarcinoma invasivo de lesões benignas, que mantêm a camada basal. Estas células são caracteristicamente marcadas por uma citoqueratina de elevado peso molecular, como a Citoqueratina 34βE12 (usada de forma preferencial no nosso serviço), mas também por marcadores como o CD10 e o p63.

Mais recentemente, surgiu um marcador positivo para carcinoma da próstata, a *α-methylacyl CoA racemase* (AMCR), descrita como tendo uma sensibilidade de 82 a 100%, em casos de adenocarcinoma da próstata.

A Citoqueratina 34βE12 é um marcador membranar, enquanto a AMCR se caracteriza por uma marcação citoplasmática granular, podendo ser utilizados de forma independente ou em simultâneo, de acordo com o caso e o pedido efectuado pelo patologista.

Com o objectivo de melhor visualizar e diferenciar as áreas malignas das benignas, implementou-se desde o início de 2013, a técnica da dupla marcação. Esta técnica permite efectuar a imunomarcação de ambos os marcadores, Ck 34βE12 e AMCR no mesmo corte histológico, como exemplificam as figuras 26 e 27.

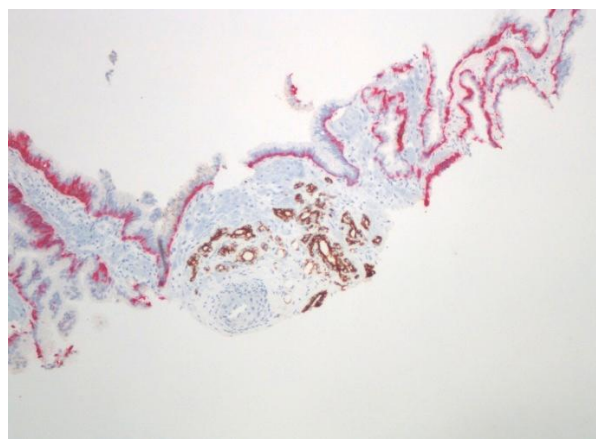


Fig. 26 - Biópsia da Próstata, Amp. 100x. Vermelho – Marcação da CK 34βE12, Células benignas; Castanho – Marcação da AMCR, Células Tumorais.²⁴

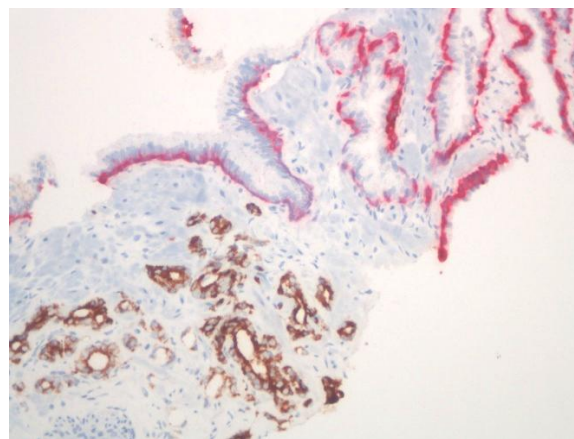


Fig. 27 - Biópsia da Próstata, Amp. 400x. Vermelho – Marcação da CK 34βE12, Células benignas; Castanho – Marcação da AMCR, Células Tumorais.²⁴

É ainda de referir a importância do marcador específico de próstata – PSA – útil no diagnóstico de metástases do carcinoma da próstata.



B) Análises Clínicas e Saúde Pública

B1) Determinação do Antígeno Específico da Próstata (PSA)

O Antígeno Específico da Próstata (Prostate Specific Antigen – PSA), identificado e caracterizado em 1979, é uma enzima (serina protease do grupo das calicreínas), com um peso molecular de 33,000 Da, sintetizada pela próstata e segregada no líquido seminal, onde tem uma função fluidificante.^{71,78}

A maior parte do PSA circula no sangue complexada com proteínas inibidoras das proteases, a α_1 -antiquimotripsina (ACT) e a α_2 -macroglobulina, e uma pequena fracção de PSA mantém-se no estado livre, PSA livre.

A percentagem de PSA livre varia de acordo com a doença prostática, sendo mais baixa em doentes com cancro da próstata, comparativamente a indivíduos saudáveis ou com doença prostática benigna.⁷¹

Sendo o PSA produzido quase exclusivamente pelas células epiteliais da próstata, é um bom marcador da próstata, mas não específico para cancro.

Níveis elevados de PSA podem estar presentes na Hipertrofia Benigna da Próstata (HBP), Prostatite e outras condições não-malignas.

Aqui entra a determinação do PSA livre, onde o rácio PSA livre/total tem sido usado na prática clínica para diferenciar a HBP do cancro da próstata, sendo usado para estratificar o risco de cancro da próstata, em homens com níveis de PSA total entre 4 ng/mL e 10 ng/mL.²²

A concentração de PSA não deve, portanto, ser interpretada como evidência absoluta da presença ou ausência de doença maligna.

Ainda assim, quando associado a outros exames e história clínica, ajuda a definir grupos de risco para o cancro da próstata, sendo um dos pilares no seu acompanhamento.

Como exemplo, no seguimento dos doentes tratados com prostatectomia radical, radioterapia, hormonoterapia ou por braquiterapia, se o tratamento obtém sucesso, o PSA total baixa, por vezes, em duas a três semanas. Se a curva da diminuição pouco desce depois da terapêutica, suspeita-se da persistência de resíduos tumorais.^{22,82}

A velocidade (vPSA) e o tempo de duplicação (TDPSA), também são consideradas variáveis interessantes.

A primeira é definida como um aumento absoluto do doseamento do PSA (ng/mL/ano), com um valor universalmente definido de <0,75 ng/mL/ano. Relativamente à segunda, o tempo de duplicação do PSA, mede o aumento exponencial do doseamento do PSA no tempo.

De acordo com alguns estudos, estas variáveis têm um valor prognóstico em utentes já tratados de carcinoma da próstata, mas não acrescentam informação, quando comparados com o PSA total.

Tem sido proposto também medir a “densidade” do PSA, relacionando o valor de PSA com o volume medido na ecografia, sendo 0,15 o valor limiar definido para esta relação. Esta medida de volume está sujeita a aproximações ecográficas.^{7,16,71}

No serviço de Patologia Clínica do Hospital de Santa Maria, o doseamento *in vitro* de PSA é realizado no autoanalisador Immulite

2000 xpi, que tem como método um imunoensaio de fase sólida, do tipo *sandwich*, quimioluminescente, em que é usada uma fase sólida (esfera), que é revestida com anticorpo anti-PSA.¹³

A amostra do paciente e um reagente que contém outro anticorpo anti-PSA conjugado com uma enzima, a fosfatase alcalina, são incubados com a esfera revestida. O PSA na amostra do doente, liga-se ao anticorpo anti-PSA conjugado com a fosfatase alcalina, e o anticorpo anti-PSA da esfera, de modo a formar um complexo de *sandwich* entre anticorpos. A enzima conjugada que não se liga é removida por lavagem.

Finalmente, é adicionado um substrato quimioluminescente, e o sinal originado é proporcional à enzima ligada. Existe, portanto, uma relação directa entre a concentração de PSA na amostra e o sinal detectado pelo sistema analítico.

A sensibilidade analítica desta técnica é de 0,04 ng/mL (concentração mínima detectável).¹³

O soro é o tipo de amostra recomendado. Para tal, é necessária a colheita de uma amostra de sangue através de punção venosa, para um tubo seco (sem anticoagulante), não sendo necessário o doente estar em jejum.⁷⁰

Deve-se deixar a amostra coagular, sendo que a mesma é depois centrifugada em laboratório, procedimento esse que vai permitir a separação do sangue nos seus diversos componentes, nomeadamente o soro, a partir do qual é então feito o doseamento de PSA.

Deverá ter-se em consideração a altura para a colheita da amostra, uma vez que certas técnicas invasivas como a biópsia da próstata, a ecografia transrectal, a ressecção transuretral da próstata e a prostatectomia radical, elevam o PSA, o qual normaliza ao fim de 2 a 3 semanas. Prostatite e retenção urinária aguda podem também elevar o PSA sérico.²²

Quanto ao exame rectal digital (DRE), não há concordância sobre a relevância clínica do seu efeito nos valores de PSA, e alguns autores sugerem, por isso, proceder à colheita da amostra de sangue antes da realização deste exame.^{12,66}

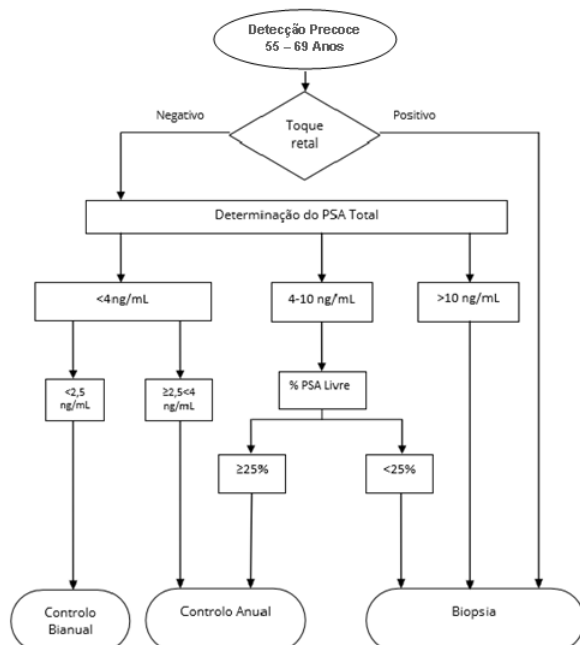
Como referido pela *European Association of Urology*, nas *Guidelines* no Cancro da Próstata, o uso do PSA como marcador sérico veio revolucionar o diagnóstico do Cancro da Próstata, e inclui-se nas linhas de orientação para o diagnóstico e estadiamento do cancro da próstata, escolha do tratamento e avaliação da progressão da doença.²²

Em Portugal, a Direcção-Geral da Saúde é um serviço central do Ministério da Saúde, que se assume como um organismo de referência para todos os cidadãos que pensam e actuam no campo da saúde.

Incluído na DGS, existe o Departamento da Qualidade na Saúde (DQS), que tem como missão promover e disseminar, nas instituições prestadoras de cuidados de saúde, uma cultura de melhoria contínua da qualidade.¹⁰²

Foi actualizada a 1 de Agosto de 2014, a Norma n.º 060/2011 de 29/12/2011 da DGS, com o título “Prescrição e Determinação do Antígeno Específico da Próstata – PSA”, realizada pelo DQS e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos.

Esta norma, dirigida a médicos do Sistema de Saúde, define um algoritmo clínico (Fig. 28) que pode ser seguido pelo médico assistente na sua anamnese ao utente em risco.

Fig. 28 - Algoritmo Clínico de acordo com a Direcção-Geral de Saúde.⁷⁸

No Laboratório de Química Clínica do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Lisboa Norte, foram doseados entre Janeiro e Agosto do ano corrente de 2014, uma média de 1255 pedidos de PSA total por mês, tendo sido os serviços mais requisitantes os de Consulta Externa de Urologia, Radioterapia, Oncologia Médica e Nefrologia.



C) Radiologia

C1) A Imagiologia no estadiamento do Cancro da Próstata

Uma vez confirmada a existência de doença através da biópsia, de acordo com o valor de PSA e o tipo de tumor detectado, são efectuados exames imagiológicos como a Cintigrafia Óssea, a Tomografia Computorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM), com o objectivo de estadiar a doença, determinando assim a sua extensão.

A Cintigrafia Óssea consiste na injeção de uma pequena quantidade de substância radioactiva num vaso sanguíneo que se vai fixar nos ossos. É feito um *scanning*, que vai detectar e mostrar as imagens ósseas que apresentam ou não tumor.

Na TC é possível avaliar a extensão da lesão tumoral da próstata, bem como determinar a presença de metástases e envolvimento ganglionar, através da injeção de meio de contraste iodado.¹⁰¹ São obtidas imagens, desde o fígado até à sínfise púbica, de modo a ser possível detectar lesões secundárias no fígado e vasos ganglionares. No entanto, este método de estudo é pouco preciso e tem cada vez mais dado lugar à RM.

Na RM é utilizada uma bobine endorectal, uma vez que como a próstata é um órgão interno, uma bobine endocavitária vai permitir uma melhor captação do sinal e assim melhor estudo anatómico. No entanto, no CHLN, estas bobines não existem e portanto é utilizada apenas uma bobine de volume.

O procedimento é explicado ao paciente e é administrado butilescopolamina ao paciente, de modo a minimizar os artefactos provocados pelo peristaltismo intestinal.

No HSM-CHLN, o exame é realizado num equipamento de alto campo magnético (3T), com estudo paramétrico que engloba um estudo por difusão e perfusão da próstata. As sequências utilizadas são sequências FSE (FAST – SPIN- ECO) de alta resolução, ponderadas em T2 e nos 3 planos: axial, coronal e sagital, desde o fundo das vesículas seminais até ao ápex prostático.

No HSM, a RM é realizada preferencialmente antes da biópsia, mas se tal não for possível, a RM só deverá ser realizada passadas 4 a 6 semanas, para que o sangue seja reabsorvido e não influencie assim o estudo da perfusão.

A perfusão é realizada como procedimento de avaliação habitual da próstata e inclui as sequências base (T1, T2 e T2 SPAIR).

É realizada uma sequência 3D dinâmica, ponderada em T1, antes e após a injeção intravenosa de gadolínio. Inicialmente, obtém-se uma série sem contraste ("máscara"), seguida de repetidas séries pós-contraste de alta resolução temporal (< 20 segundos por série), durante cerca de 5 a 10 minutos, que visa avaliar o comportamento hemodinâmico de todo o tecido prostático.

A sequência de difusão é muito importante, pois as neoplasias costumam apresentar restrição à difusão das moléculas de água. As sequências são realizadas com altos *b values* (500, 1000, 1500 e 2000) e são tidas também em conta as imagens do mapa de coeficiente de difusão aparente para a detecção tumoral.

Os planos são realizados com uma espessura de 3 mm de modo a se conseguir um bom estudo de toda a próstata.

O carcinoma prostático apresenta a sua localização frequente na zona periférica da próstata (65% a 74% dos casos), apresentando-se geralmente como nódulo ou lesão mal definida, com hiposinal em T2, que contrasta com o hipersinal da zona anatómica normal, tal como mostra a figura 29.

Fig. 29 - Imagem ponderada em T2, mostrando área nodular hipointensa na zona periférica prostática no terço médio à direita (seta).¹⁴

Na RM existem alguns critérios que, observados, ajudam no estadiamento da lesão:

- **Extensão extracapsular**, que se caracteriza, quando o tumor passa para além da cápsula cirúrgica (limite entre a zona periférica e a glândula central) e no qual se observa a existência de tecido sólido na gordura prostática, bem como, abaulamento irregular da cápsula prostática e obliteração do ângulo prostático.
- **Invasão das vesículas seminais**, que pode ocorrer por extensão directa do tumor localizado na base da próstata, através do ducto ejacatório, ou ainda por disseminação hematogénica. Observa-se, neste caso, hipointensidade em T2 e perda do padrão ductal característico.

Apesar de no CHLN, não se encontrar disponível para estadiamento prostático, a literatura descreve como técnica da RM, útil no estadiamento de tumor da próstata, a espectroscopia. Trata-se de uma técnica que demonstra em gráfico, os picos dos metabólitos existentes numa lesão, fazendo assim a diferenciação das várias lesões, que apenas por simples imagem, pode levantar dúvidas quanto à caracterização das mesmas.⁵

Os metabólitos analisados são: a colina, a creatina, o citrato e, mais recentemente, a poliamina. A análise é realizada por meio de gráficos de *amplitude × frequência*, sendo as frequências específicas para cada metabólito. As áreas sob os picos correlacionam-se com a concentração de cada metabólito no tecido prostático (Fig. 30).

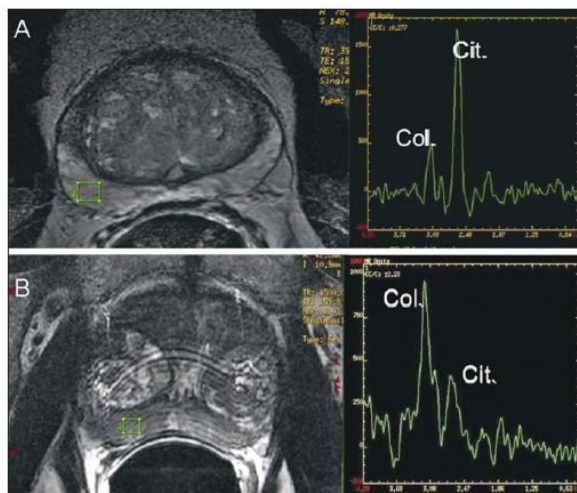


Fig. 30 - **A** – Zona periférica normal, com alto sinal na imagem de RM ponderada em T2 e, com gráfico espectral demonstrando a colina baixa e o citrato alto; **B** – carcinoma da próstata na zona periférica, com baixo sinal na imagem de RM ponderada em T2, e com gráfico espectral demonstrando colina alta e citrato baixo.⁵

Pode-se suspeitar de tumores da glândula central, pela presença de área homogeneamente hipointensa em T2, com margens mal definidas ou espiculadas, forma lenticular, que condiciona indefinição da cápsula cirúrgica, invasão uretral ou do estroma fibromuscular anterior e relação $(\text{colina} + \text{creatina})/\text{citrato} > 0,7$ na espectroscopia. Por sua vez, os nódulos de hiperplasia prostática benigna geralmente exibem contornos bem definidos, halo hipointenso e heterogeneidade de sinal em T2.

A RM consegue ainda demonstrar recidiva local e/ou tumor residual pós-prostatectomia, que se apresenta como uma massa de tecidos moles com discreto hipersinal em T2, em relação ao tecido adjacente. A diferenciação principal a ser feita é com fibrose pós-operatória, que se apresenta com marcado hipossinal em T2.

Os principais sítios de recidiva tumoral são: retrovesical (40%), perianastomótico (29%) e em vesículas seminais retidas (22%).⁵

Aproximadamente 25% dos pacientes com cancro de próstata são tratados por radioterapia, com recidiva do PSA após cinco anos variando entre 15% e 67%, na dependência do risco de cada paciente.⁵

Após a radioterapia, observa-se redução difusa da intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2, em virtude de fibrose e atrofia glandular. Os seguintes critérios de imagem fazem suspeitar de recidiva tumoral:

- Área nodular com acentuado hipossinal em T2;
- Na espectroscopia, existência de *voxels* com relação $(\text{colina} + \text{creatina})/\text{citrato} \geq 0,5$; ou qualquer *voxel* com colina aumentada.²

Outras condições, com hipointensidade de sinal em T2 na zona periférica, podem simular cancro da próstata, como hemorragia, prostatite, hiperplasia prostática benigna, trauma, outros tumores como linfoma e sarcoma, entre outras.⁵

A hemorragia pós-biópsia caracteriza-se por hipersinal em T1 e intensidade de sinal variável em T2. Os focos hemorrágicos diminuem significativamente 21 dias após o procedimento, devendo-se utilizar este intervalo mínimo entre a biópsia e a RM.⁵

No entanto, a RM apresenta algumas limitações em tumores pequenos ($< 0,5 \text{ cm}^3$) e em tumores de baixo grau, sendo, nestes casos, a detecção tumoral dificultada no estudo de RM, mesmo com a utilização da espectroscopia e da perfusão.⁵



D) Farmácia

A abordagem farmacológica no tratamento do cancro da próstata abrange a hormonoterapia e a quimioterapia.

D1) Hormonoterapia

O cancro da próstata é um tumor sensível à ação das hormonas, nomeadamente da testosterona, a qual estimula o seu desenvolvimento e crescimento. Deste modo, o objectivo primário da hormonoterapia assenta em diminuir os níveis circulantes de testosterona de modo a travar ou diminuir o crescimento do tumor.^{101,11}

Com base no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, responsável pela síntese de testosterona, delinearam-se diversas formas de supressão da testosterona num contexto de cancro da próstata.¹¹

Esta supressão hormonal pode ser alcançada de duas formas:

- Eliminação da secreção de androgénios;
- Inibição da sua ação através dos seus receptores, utilizando fármacos conhecidos como anti-androgénios.

Estas duas formas de hormonoterapia podem, no entanto, ser combinadas para conseguir um completo bloqueio androgénico.⁷⁴

A hormonoterapia retarda a progressão da doença e previne, potencialmente, as suas complicações. Esta abordagem é eficaz em doentes com idade avançada e em que o cancro se encontre num estadio avançado ou metastizado.¹⁰¹

Tabela 2 - Alternativas terapêuticas dentro da hormonoterapia.

Classes Terapêuticas	Fármacos existentes no HSM	Características	Utilização
Agonistas da Hormona Libertadora da Hormona Luteinizante (LHRH)	Triptorelina Goserlina	O seu efeito não é imediato e na primeira semana de tratamento observa-se um aumento de Hormona Luteinizante (LH) e testosterona no sangue, que leva a um agravamento dos sintomas da doença. Para evitar esta situação, estes fármacos são utilizados em associação com anti-androgénios. ^{11,74} Estes fármacos são aplicados através de uma injeção intra-muscular ou subcutânea, uma vez por mês ou a cada 3, 6 ou 12 meses. ¹⁰¹	Tratamento do carcinoma avançado ou metastizado da próstata. ^{11,74}
Antagonistas da LHRH	Degarelix	Imediata e reversível diminuição da hormona LH e testosterona. ¹¹ Administrado por via subcutânea uma vez por mês.	Tratamento do carcinoma avançado ou metastizado da próstata, em doentes sintomáticos. ^{11,74}
Anti-androgénios	<i>Esteróides:</i> Ciproterona <i>Não Esteróides:</i> Nilutamida Flutamida Bicalutamida	<i>Esteróides:</i> bloqueiam a interação entre o androgénio e o seu receptor e têm efeito progestativo, pelo que diminuem a produção de LH e consequente diminuição dos níveis de testosterona. ^{11,74} <i>Não Esteróides:</i> bloqueiam o efeito dos androgénios gonadais e extra-gonadais no receptor, resultando num aumento dos níveis de LH e testosterona, podendo ser preservadas a libido e a função sexual. ¹¹ Estes fármacos são compostos orais, em forma de comprimidos, que se tomam diariamente.	Usados em tratamentos de combinação, nomeadamente com os Agonistas da LHRH em doentes com cancro da próstata avançado ou metastizado. ¹¹
Inibidores da Síntese dos Androgénios	Abiraterona	Inibe selectiva e irreversivelmente a actividade enzimática da CYP17A1, que é essencial na catalização de precursores androgénicos, o que leva a uma diminuição da testosterona circulante e uma redução dos androgénios intratumorais. ¹¹ Este fármaco é administrado oralmente, em forma de comprimidos, numa toma única diária.	Indicada no tratamento de doentes com carcinoma da próstata resistente à castração (CPRC) metastizado, assintomático ou pouco sintomático, para os quais não se considere haver, ainda, indicação para tratamento com quimioterapia. ¹¹ Aprovada para o tratamento do CPRC metastizado em que o cancro da próstata progrediu durante ou após quimioterapia baseada em Docetaxel. ¹¹

D2) Quimioterapia

A quimioterapia é usada quando o cancro da próstata se torna refractário à hormonoterapia. Isto é, quando deixa de ser sensível aos tratamentos hormonais.^{11,101}

O objectivo da quimioterapia é destruir, através de fármacos, as células que originam o cancro, quando este se encontra metastizado.¹¹

Actualmente, apenas doentes com carcinoma da próstata resistente à castração (CPRC) com doença metastizada devem ser considerados para quimioterapia. O tratamento com docetaxel é o tratamento *standard* de primeira linha do CPRC metastizado.¹¹

O efeito positivo do Docetaxel sobre o CPRC foi suportado por dois ensaios clínicos, que demonstraram que este fármaco aumenta significativamente a sobrevivência de doentes com CPRC.^{11,96}

Outro fármaco citotóxico aprovado para o tratamento de doentes sintomáticos com CPRC é a Mitoxantrona. No entanto, este está apenas indicado nos casos de doentes paliativos.¹¹

A eficácia deste fármaco foi demonstrada num estudo onde se verificou que a associação de Mitoxantrona e rednisolona é eficaz na redução da dor e no aumento do tempo de controlo da mesma.¹¹

A abordagem farmacológica no cancro da próstata é essencial na melhoria da qualidade de vida e do aumento de sobrevida do doente. O Técnico de Farmácia (TF) intervém no tratamento do cancro da próstata na preparação e manipulação dos agentes citotóxicos usados na quimioterapia. O TF faz parte de uma equipa pluridisciplinar que garante que as técnicas usadas são seguras, nomeadamente pela dupla validação dos processos e confirmação, no final da preparação, de que o produto corresponde ao mapa de produção validado pelo farmacêutico.

O TF intervém ainda na dispensa dos fármacos necessários para os doentes com cancro da próstata em tratamento em regime de internamento ou de ambulatório, neste caso em particular, ao assegurar a reposição dos medicamentos em falta no ambulatório dos Serviços Farmacêuticos.



E) Radioterapia

A Radioterapia é uma das opções terapêuticas utilizadas no tratamento do cancro da próstata. Esta tem por base a utilização controlada de radiações ionizantes com o objectivo de administrar uma dose tumoricida de radiação num volume alvo bem definido com o mínimo dano possível nos tecidos sãos adjacentes, de modo a possibilitar uma terapêutica óptima com o mínimo de morbilidade.

Existem dois tipos de radioterapia: a radioterapia externa e a braquiterapia.

E1) Radioterapia externa

A radioterapia externa é o método de irradiação mais frequente na radioterapia e consiste na aplicação de feixes de radiação exteriores ao corpo.

Com o avanço da tecnologia, para além do aperfeiçoamento das técnicas convencionais, foram surgindo novas técnicas de

administração da radiação conformadas à lesão, como é o caso da radioterapia conformacional 3D (3D-CRT) e da radioterapia de intensidade modulada (IMRT).

Na 3D-CRT, os feixes de radiação são conformados ao volume alvo, permitindo desta forma um aumento da dose nesse volume e uma diminuição da dose nos tecidos são adjacentes. O objectivo da 3D-CRT prende-se com o aumento da taxa de cura (aumento do controlo local), redução das complicações a longo prazo e redução do volume total tratado.

A IMRT é uma técnica aperfeiçoada e mais precisa da técnica 3D-CRT (figura 31), uma vez que enquanto na 3D-CRT só se aplica a conformação geométrica dos campos, na IMRT também se modela a intensidade da fluência no campo geometricamente conformado. Em IMRT cada campo de tratamento é dividido em múltiplos segmentos com diferentes intensidades, o que permite uniformizar e otimizar a dose no volume alvo, minimizando a dose nos tecidos são adjacentes, diminuindo a toxicidade ou efeitos secundários enquanto se mantém o controlo tumoral. O tumor vai ser irradiado exactamente na sua forma ou, muito próximo a isso.

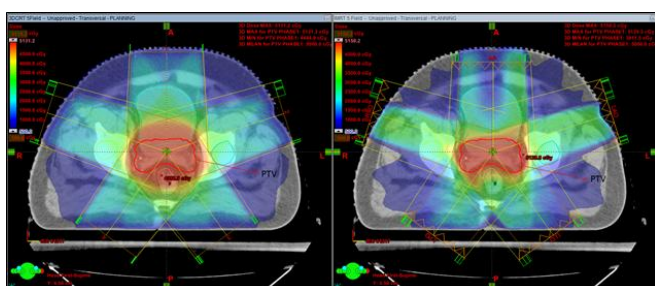


Fig. 31 - Comparação entre duas distribuições de dose: à esquerda 3D-CRT e à direita IMRT.⁴⁷

E2) Braquiterapia

A braquiterapia é um método de irradiação, no qual um ou vários elementos radioactivos são colocados próximo ou mesmo no interior do volume que se pretende irradiar. A principal vantagem deste método é a possibilidade de se administrar altas doses de radiação, num volume estritamente confinado à próstata, minimizando os danos nos tecidos adjacentes (recto e bexiga).

No caso específico da braquiterapia nos tumores da próstata, podem ser utilizados dois procedimentos diferentes: os implantes permanentes ou de baixa taxa de dose e os implantes temporários ou de alta taxa de dose.

Ambos os procedimentos são realizados com o doente anestesiado e posicionado em litomia dorsal. É introduzida uma sonda de ultrassonografia no recto do doente para visualizar a próstata e guiar a introdução dos aplicadores através dos quais são inseridos os isótopos radioactivos. É uma terapia de ambulatório com um período de recuperação curto.

Tal como o nome indica, os implantes permanentes (Fig. 32) consistem na implantação permanente de isótopos radioactivos ou sementes num volume bem definido. Os isótopos radioactivos mais utilizados neste tipo de implante são o Iodo 125 e o Palladium 103, uma vez que estes têm uma semi-vida relativamente curta e um nível de decaimento elevado.

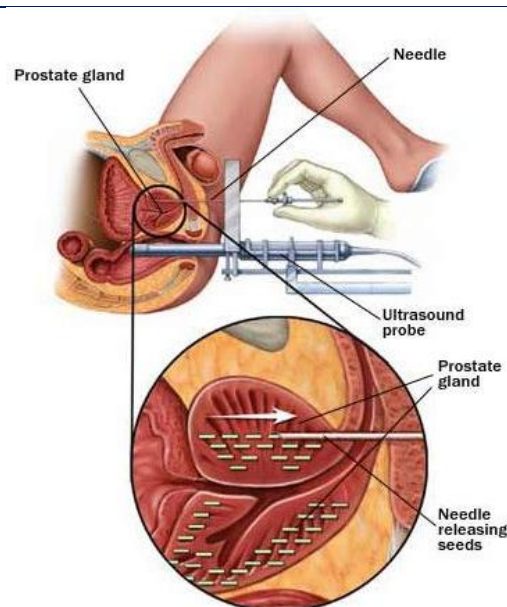


Fig. 32 - Braquiterapia com implantes permanentes ou de baixa taxa de dose.⁴³

Os implantes temporários (Fig. 33) consistem na implantação de isótopos radioactivos, num volume bem definido, por um determinado período de tempo. O isótopo radioactivo mais utilizado neste tipo de implantes é o Iridio 192.



Fig. 33 - Braquiterapia com implantes temporários ou de alta taxa de dose.⁴⁹

E3) Qual a modalidade de radioterapia mais eficaz?

A escolha do tratamento mais adequado baseia-se na performance *status* e esperança de vida do doente, no valor do PSA, no Gleason *score*, no estadio da doença, bem como nas preferências do doente, tendo em consideração os possíveis efeitos secundários decorrentes de cada uma das opções terapêuticas. Alguns destes parâmetros, nomeadamente o valor do PSA, o Gleason *score* e o estadio da doença, permitem estratificar os doentes em grupos de risco, consoante as suas possibilidades de cura (Tabela 3).

Tabela 3 - Grupos de Risco.

	Baixo	Intermediário	Alto	Muito Alto
PSA	< 10 ng/ml	10 a 20 ng/ml	> 20 ng/ml	\
Gleason score	2 a 6	7	8 a 10	\
Estadio	T1 – T2a	T2b – T2c	T3a	T3b – T4 ou qualquer T-N1

A radioterapia pode ser utilizada como tratamento único, adjuvante ou paliativo. Consoante o grupo de risco em que se insere o doente, é possível seleccionar a modalidade de radioterapia mais eficaz.

Baixo risco

Nos doentes de baixo risco, tanto a radioterapia externa (com as suas variantes: convencional, conformacional, IMRT) como a braquiterapia podem ser aplicadas em monoterapia.

A mais comum, a radioterapia externa, pode ser considerada uma alternativa à prostatectomia radical, uma vez que apresenta resultados semelhantes em termos de sobrevida e qualidade de vida.

Os doentes que estão indicados apenas para radioterapia externa são tratados usando inicialmente quatro campos, dois paralelos (um a 90º e outro a 270º), um anterior (a 0º) e um posterior (a 180º) – *box technique*, de modo a irradiar a próstata e os gânglios.

Nesta primeira fase de tratamento a dose total administrada é de 46 Gy em 23 fracções, ou seja, o fraccionamento é de 2 Gy/fracção.

Na segunda fase de tratamento, a *box technique* é substituída por seis campos de dimensões mais reduzidas (mais conformacionados à próstata), um lateral esquerdo, um oblíquo posterior esquerdo, um oblíquo anterior esquerdo, um lateral direito, um oblíquo posterior direito e um oblíquo anterior direito. Nesta segunda fase de tratamento, a dose total administrada é de 26 Gy em 13 fracções, ou seja, o fraccionamento é de 2 Gy/fracção.

Por fim, na terceira fase de tratamento, o doente pode fazer mais 2 ou 4 Gy (a 2 Gy/fracção) dependendo da dose recebida no recto e na bexiga. Todo o tratamento é realizado com a bexiga cheia e o recto vazio, de modo a afastar estes órgãos do campo de irradiação.

No total, a dose administrada é de 74 ou 76 Gy.

A braquiterapia da próstata, na sua variante de implantes permanentes, encontra-se estabelecida como uma opção primária de tratamento para o cancro da próstata, em doentes de baixo risco. Na selecção dos doentes também se deve ter em conta os seguintes factores: a próstata deve ter menos que 60 cc de volume (no caso desta ser maior, pode recorrer-se à hormonoterapia antes do implante); a anatomia do doente deve ser favorável ao implante; aquando do diagnóstico, os doentes, não podem apresentar sintomas urinários muito severos; e, não é aconselhável em doentes que tenham sido submetidos a ressecção transuretral da próstata.

Na braquiterapia de implantes permanentes como monoterapia são recomendadas as seguintes doses: com Iodo 125, 140 a 160 Gy e com Palladium 103, 115 a 130 Gy.

Risco intermediário e alto risco

Nos doentes que se inserem nos grupos de risco intermediário e alto risco, a radioterapia externa combinada com outras opções terapêuticas, tais como a hormonoterapia, a cirurgia ou a braquiterapia, oferece uma melhor possibilidade de controlo local da doença, com menor morbilidade.

Os doentes submetidos a prostatectomia radical, com indicação para radioterapia externa, fazem na primeira fase de tratamento 46 Gy e na segunda fase 20 Gy (2 cGy/fracção).

Os doentes que estão indicados para radioterapia externa e *boost* com braquiterapia, fazem inicialmente 46 Gy mais 14 Gy com radioterapia externa (2 Gy/fracção), caso façam posteriormente apenas uma sessão de braquiterapia. No caso de fazerem posteriormente duas sessões de braquiterapia, apenas fazem 46 Gy com radioterapia externa. Neste caso, a modalidade de braquiterapia utilizada é a de implantes temporários de alta taxa de dose. A dose do *boost* deve ser prescrita em função da dose de radioterapia externa.

Muito alto risco

Nos doentes de muito alto risco a radioterapia externa pode ser utilizada com intuito paliativo na doença metastizada.



F) Dietética

F1) Intervenção nutricional em doentes com Cancro da Próstata submetidos a Radioterapia

O cancro da próstata apresenta risco reduzido de malnutrição, constatando-se que a maioria dos parâmetros nutricionais dos utentes é estável e mantém-se ao longo do tratamento.^{87,90} Na generalidade, apresentam-se com peso normal, excesso de peso ou obesidade.⁸⁷

O estado nutricional e o tratamento de radioterapia encontram-se interligados em termos de efeitos secundários, sendo que a alteração da funcionalidade intestinal, causada pela radiação, pode comprometer o trato gastrointestinal e o estado nutricional do utente.⁹ Deste modo, é importante detectar e avaliar a presença de malnutrição, uma vez que a mesma promove o aumento do risco de toxicidade relacionado com a terapia e conduz a uma diminuição da qualidade de vida.^{9,93} A avaliação do estado nutricional contempla a avaliação dos parâmetros antropométricos, bioquímicos, clínicos e dados dietéticos (*recall* das 24h, hábitos alimentares, entre outros).^{9,87,90,93}

Durante as 5-7 semanas do tratamento de radioterapia pode ocorrer toxicidade aguda gastrointestinal.^{2,26,61,67} Os sintomas agudos incluem diarreia (efeito secundário mais frequente), tenesmoⁱ e movimentos intestinais mais frequentes ou urgentes, incontinência fecal, flatulência ou distensão abdominal e hemorragia rectal.^{1,25,26,61,67} A longo prazo podem desenvolver-se alterações do trânsito intestinal com episódios intermitentes de diarreia, urgência ou incontinência, e dor ou hemorragia rectal, assim como, obstipação resultante da fibrose e da alteração da motilidade do cólon.^{25,26,79}

A evidência para a eficácia da restrição de fibra e/ou lactose, de modo a diminuir as complicações gastrointestinais durante o tratamento de radioterapia, é limitada e inconclusiva.^{31,88,99} No entanto, a intervenção nutricional com restrição de fibra insolúvel e

lactose pode diminuir a prevalência e a severidade da diarreia e distensão abdominal.^{31,87,88,99}

A intervenção nutricional consiste na modificação da ingestão de fibra alimentar e lactose, através da restrição de alimentos ricos em fibra insolúvel e lactose, e na substituição de alimentos de elevado teor de fibra solúvel e clinicamente isentos de lactose durante o período de tratamento.^{1,31,87,88,99}

No serviço de Radioterapia do CHLN-HSM, a intervenção nutricional em utentes com neoplasia da próstata é efectuada pelo dietista, de acordo com o protocolo definido pela equipa multidisciplinar. Segundo este, está preconizado que o utente seja avaliado individualmente em consulta em três momentos - 1ª consulta (que antecede a realização da TC de planeamento), *follow-up* (após 5 a 6 semanas), e após tratamento de radioterapia.



G) Fisioterapia

G1) Intervenção da Fisioterapia do CHLN – HSM em utentes submetidos a prostatectomia radical

Segundo Kubagawa *et al.* (2006), a prostatectomia radical (PR) é o mais antigo e possivelmente o mais eficaz método de tratamento do cancro da próstata. No entanto, este tipo de cirurgia apresenta algumas complicações, entre as quais a incontinência urinária (IU) e a disfunção erétil.^{10,32,77}

Mungovan *et al.* (2013) referem que 59 a 63% dos utentes apresentam leve a severa IU, nas primeiras seis semanas após a cirurgia. A causa que leva à IU após PR é, segundo Pannek *et al.* (2005), a deficiência esfinteriana ou anormalidades do músculo detrusor, e pode estar relacionada com problemas pré-existentes: idade avançada, peso, volume da próstata, recessão transuretral da próstata, radioterapia, trauma, lesão espinal medula, obstrução urinária, doença de Parkinson, demência, medicação.¹⁰

A frequência da incontinência urinária varia dependendo do tipo de cirurgia e da técnica cirúrgica.⁶⁰ Segundo Mottet *et al.* (2014), 89 a 100% dos utentes intervencionados por laparoscopia e 80 a 97% dos utentes submetidos a cirurgia retropúbica apresentam incontinência urinária. O utente deve ser esclarecido e preparado para a possibilidade de ocorrência destas complicações e deve compreender, aquando da proposta da intervenção, que pelo menos temporariamente a incontinência pode alterar a sua qualidade de vida.^{10,72,77}

Segundo Ferreira *et al.* (2006), a incontinência é uma complicação que causa um profundo impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo, gerando dificuldades psicológicas como ansiedade, insónia e depressão, além de complicações como infecção recorrente do trato urinário, dermatites e constrangimento, afectando desta forma a auto-estima do homem. Hirschhorn *et al.* (2014) referem que no *follow-up*, um ano após a cirurgia, os utentes recuperam 70 a 100% da continência. Contudo, alguns permanecem com incontinência urinária após este tempo.

Segundo Kakiyara *et al.* (2007), o tratamento recomendado para incontinência urinária após PR é a fisioterapia, método não invasivo e de baixo custo.³⁴ Em 1948, Kegel foi o primeiro a preconizar exercícios para a musculatura do pavimento pélvico, com o objectivo de aumentar o controlo esfinteriano, promovendo o controlo urinário. A realização destes exercícios tem como objectivo a consciencialização da existência e da função dos músculos do pavimento pélvico.

Kakiyara *et al.* (2007) e Kubagawa *et al.* (2006) referem ainda que a fisioterapia no pré e pós-operatório, logo após a remoção da sonda vesical, mostrou-se mais eficaz do que apenas a fisioterapia realizada semanas após a cirurgia, ao reduzir o tempo para a obtenção da continência, auferindo melhores resultados nos primeiros quatro meses do pós-operatório. Mungovan *et al.* (2013) acrescentam ainda que, realizar exercícios do pavimento pélvico antes da cirurgia reduzem a severidade e a duração da incontinência pós cirurgia à próstata.

A fisioterapia, através de exercícios para fortalecimento do pavimento pélvico, pode diminuir o tempo de recuperação esfinteriana, abreviando o período de incontinência e também auxiliando na resposta de tratamentos futuros que sejam necessários efectuar.¹⁹

Kakiyara *et al.* (2007) salientam que o tratamento recomendado para incontinência urinária após PR é a fisioterapia incluindo o treino dos músculos do pavimento pélvico; o uso do “biofeedback”; a electroestimulação funcional utilizando um eléctrodo endo-anal; estimulação eléctrica transcutânea ou uma combinação desses métodos. O tratamento conservador deve ser combinado com alterações e modificações do estilo de vida, como por exemplo, a diminuição do consumo de cafeína e do tabaco, a prática de exercício físico, manter o peso dentro dos padrões normais e o treino da bexiga, aumentando gradualmente o intervalo entre as micções.^{60,69}

Kubagawa *et al.* (2006) referem que foi possível verificar a eficácia da fisioterapia quanto aos sintomas urinários, como: a diminuição da perda urinária devido ao aumento da força de contracção da musculatura pélvica, aumento do intervalo entre as micções, diminuição da frequência urinária, diminuição do grau de incontinência e maior satisfação dos utentes quanto à sua qualidade de vida.

Os utentes submetidos a PR são referenciados para a fisioterapia pré e pós-operatória com o objectivo de realizar o treino da musculatura do pavimento pélvico.⁷⁵ Desta forma, o fortalecimento dos músculos do pavimento pélvico é uma das medidas mais recomendadas para acelerar a recuperação da continência, conseguindo-se o encerramento da uretra, com a realização de um conjunto de exercícios que treinam os músculos auxiliares. Mas, antes de iniciar este tipo de conduta terapêutica, é necessário verificar se o utente é capaz de executar a contracção da musculatura perineal.⁹¹ Estes exercícios são ensinados ao utente e podem ser amplificados com sistemas de estimulação eléctrica.⁷²

Os exercícios de interrupção da urina não devem ser recomendados como prática contínua por promoverem o aumento da pressão de encerramento uretral durante a micção, momento em que a uretra deve permanecer aberta e os seus mecanismos de encerramento devem estar relaxados. Quando efectuada, esta prática promoveria a alteração da fisiologia da micção durante a fase de esvaziamento vesical.^{20,65} Os homens que são ensinados a realizar exercícios de fortalecimento da musculatura do pavimento pélvico apresentam uma recuperação mais rápida da continência.⁶⁹

Em 2009, no CHLN-HSM, iniciou-se o projecto de intervenção em utentes com disfunções do pavimento pélvico, entre os quais, utentes submetidos a PR. O tratamento conservador tem uma duração de cerca de 5 meses, numa fase inicial com uma periodicidade de 2 vezes por semana e no final com uma sessão semanal. Este é composto por sessões individuais, que permitem ao fisioterapeuta avaliar o utente, ajudando-o a compreender onde se localiza a musculatura do pavimento pélvico, como é realizada a sua

contração e o ensino de comportamentos preventivos das disfunções. Após a conclusão das sessões individuais, os utentes são convidados a realizar sessões de grupo, onde para além dos exercícios de fortalecimento da musculatura do pavimento pélvico, fazem exercícios de mobilidade e fortalecimento globais, assim como o reforço dos comportamentos preventivos das disfunções da musculatura do pavimento pélvico. Actualmente, os utentes admitidos na consulta de medicina física e reabilitação do CHLN-HSM, são provenientes da consulta externa de urologia, bem como, da consulta de medicina geral e familiar, a partir dos centros de saúde que têm como hospital de referência o CHLN-HSM.

Na semana de 15 a 21 de Setembro de 2014, assinalou-se a semana europeia de prevenção de doenças da próstata, que teve como objectivo alertar os homens, acima dos 45 anos, para esta problemática, insistindo que a vigilância médica periódica é essencial para despistar o cancro da próstata, uma vez que este não apresenta sintomas numa fase inicial.

Referências bibliográficas

- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2009. Atlanta, Ga.: American Cancer Society; 2009. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/500809webpdf.pdf>. Accessed February 2, 2010.
- Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? *Gut*. 2005;54(8):1051-4.
- Ash, D; Dobbs, J. *Practical Radiotherapy Planning*. 3ª edição. Oxford University Press Inc. 1999.
- Associação Portuguesa de Urologia (APU); (2014); Semana Europeia de Prevenção de Doenças da Próstata; disponível em: <http://www.apurologia.pt/index.htm>.
- Baroni, Huelb Ronaldo; NOVIS, Maria Inês; Ressonância Magnética da próstata: uma visão geral para o Radiologista; artigo de revisão; radiologia brasileira; volume 42, nº 3; São Paulo; Maio / Junho de 2009.
- Barrett, Ann [et al]. *Practical Radiotherapy Planning*. 4th ed. Hodder Arnold. 2009. ISBN: 978 034 0927731.
- Benson MC(1), Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar; 147(3 Pt 2):815-6.
- Bentel, Gunilla C. *Radiation Therapy Planning*. 2.ª edição. McGraw Hill. 1996.
- Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(9):702-13.
- Borgermann, C. Kaufmann, A., Sperling, H., Stohrer, M. and Rubben, H. (2010) The treatment of Stress Incontinence in Men, *Deutsches Arzteblatt International*, vol. 107, pp. 484-491.
- Botelho, Francisco. Pina, Francisco. *Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata*. Grupo Português Génito-Urinário. 2013.
- Breul J, Binder K, Block T, Hartung R. Effect of digital rectal examination on serum concentration of prostate-specific antigen. *Eur Urol*. 1992; 21(3): 195-9.
- Bula Informativa de PSA para Immulite 2000 Systems. SIEMENS 13.08.2008.
- Caldas, Manoel Eduardo; MIRANDA, Luís Carlos Duarte; A Ressonância Magnética no estadiamento locoregional do cancro da próstata: resultados comparados com a análise histopatológica pós-cirúrgica; Revista do Colégio brasileiro de Cirurgiões; vol. 37; nº6; Novembro/Dezembro de 2010.
- Cancro da Próstata – Tudo o que precisa de saber. Sociedade Portuguesa de Oncologia e Associação Portuguesa de Urologia. 2007.
- Caquet R. Guia Prático de Análises Clínicas. Climepsi. 1ª Ed. 2004 Lisboa.
- Cevik I, Türkeri LN, Ozveri H, Ilker Y, Akdaş A. Short-term effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen levels. A prospective study. *Eur Urol*. 1996; 29(4): 403-6.
- Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol*. 1992 Jul; 148(1): 83-6.
- Damião, R. e Carrière, F. (2010) Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UER), vol. 9, Supl. 2010.
- Dubbelman, Y. et al.; (2012); Urodynamic quantification of decrease in sphincter function after radical prostatectomy: relation to postoperative continence status and the effect of intensive pelvic floor muscle exercises. *Neurology and Urodynamics*, vol. 31, p. 646-651.
- Esteves, Sérgio Carlos Barros [et al]. Braquiterapia de alta taxa de dose no tratamento do carcinoma da próstata: análise da toxicidade aguda e do comportamento bioquímico. *RadiolBras*. 2006; 39(2): 127-130.
- European Association of Urology (2014). European Association of Urology Guidelines. European Association of Urology (EAU) Web Site. Acedido a 26/09 2014, em <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
- Evans, Mererid; Mason, Malcolm D. *Urological Cancers in Clinical Practice*. Radical Radiotherapy for Prostate Cancer. Waxman, J. (Ed.) 2007. ISBN: 978-1-84628-464-9.
- Fotografia gentilmente cedida pelo Serviço de Anatomia Patológica do CHLN – HSM.
- Franklin J.; Berkey, D. O. Managing the Adverse Effects of Radiation Therapy. *Am Fam Physician*. 2010 Aug 15;82(4):381-388.
- Ghadjar P, Vock J, Vetterli D, Manser P, Bigler R, Tille J, Madlung A, Behrensmeier F. Acute and late toxicity in prostate cancer patients treated by dose escalated intensity modulated radiation therapy and organ tracking Radiation Oncology 2008; 3:35.
- Ghadjar P, Vock J, Vetterli D, Manser P, Bigler R, Tille J, Madlung A, Behrensmeier F. Acute and late toxicity in prostate cancer patients treated by dose escalated intensity modulated radiation therapy and organ tracking Radiation Oncology 2008; 3:35.
- Griffiths, Sue; Short, Chris. *Radiotherapy: Principles to Practice*. Churchill Livingstone. 1994.
- Hansen, Eric K.; Roach III, Mack. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. 2nd ed. Springer. 2010. ISBN: 978-0-387-92988-0.
- Heidenreich, A [et al]. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2013.
- Henson CC, Burden S, Davidson SE, et al. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD009896.
- Hirschhorn, A., Kolt, G., Brooks, A.; (2013); Barriers and enablers to the provision and receipt of preoperative pelvic floor muscle training for men having radical prostatectomy: a qualitative study. *BMC Health Services Research*, 13:305.
- Hirschhorn, A., Kolt, G., Brooks, A.; (2014); A multicomponent theory-based intervention improves uptake of pelvic floor muscle training before radical prostatectomy: a “before and after” cohort study; *BJU Int*; 113: 383-392.
- Honório, M., Santos, S.; (2009); Incontinência urinária e envelhecimento: impacto no cotidiano e na qualidade de vida. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, vol. 62 p. 51-56.
- <http://cabmn.blogspot.pt/2011/11/histologia-da-prostata.html>.
- http://cancer.osu.edu/NCI/Media/CDR0000457829_full.jpg.
- http://en.wikipedia.org/wiki/Prostate_cancer.
- <http://library.med.utah.edu/WebPath/MALEHTML/MALE041.html>.
- <http://lifestyle.sapo.pt/saude/noticias-saude/artigos/cancro-da-prostata-tem-uma-taxa-de-cura-de-85-quando-detetado-precocemente?r=saude.sapo.pt>.
- <http://medicosdofuturo.blogspot.pt/p/o-cancro-da-prostata-joana-marinho.html>.
- http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=196.
- <http://www.alessandrorossol.com.br/?op=patologia&gerenciamentoPatologiasTratamentosId=174>.
- <http://www.appuurology.com.au/prostate-treatments/brachytherapy/>.
- <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/prostate-cancer/treatment/the-stages-of-prostate-cancer>.
- <http://www.clinicahm.pt/infosaude/hipertrofia-benigna-da-prostata.html>.
- [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(08\)01173-1/fulltext/positive-surgical-margins-in-radical-prostatectomy-outlining-the-problem-and-its-long-term-consequences](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(08)01173-1/fulltext/positive-surgical-margins-in-radical-prostatectomy-outlining-the-problem-and-its-long-term-consequences).
- <http://www.ijcto.org/index.php/IJCTO/article/view/Ekambaram/ijcto.0203.2html>.
- <http://www.institutodaprostata.com>.
- <http://www.intechopen.com/books/advances-in-prostate-cancer/high-dose-rate-interstitial-brachytherapy-as-monotherapy-in-one-fraction-for-the-treatment-of-favora>.
- <http://www.mdsau.de.com/2011/03/hiperplasia-prostatica-benigna.html>.
- http://www.medscape.com/viewarticle/442387_9.
- <http://www.prostataembolizacao.com.br/hpb.html>.
- <http://www.prostacision.com/qa/evaluating-your-cancer>.
- <http://www.proteinatlas.org/dictionary/normal/prostate+1>.
- <http://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Macroscopic-Cut-Up/Specimen/Genitourinary/Prostate>.
- http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1677-55382005000400011&script=sci_arttext.
- <http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470204507701365/images?imgId=gr1§ionType=green&hasDownloadImagesLink=true>.
- http://www.uaz.edu.mx/histo/pathology/ed/ch_17/c17_52.html.
- <http://www.uro.com.br/rtu.html>.
- Kakihara, C. T., Sens, Y. A., Ferreira, U.; (2007); Efeito do treinamento funcional do assoalho pélvico associado ou não à eletroestimulação na incontinência urinária após prostatectomia radical; *Rev. bras. fisioter.*; v. 11, n. 6, p. 481-486.
- Khalid U, McGough C, Hackett C, et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(5):1432-41.
- Khan, Faiz M; Potish, Roger A. *Treatment Planning in Radiation Oncology*. Williams & Wilkins, USA. 1987.

63. Kubagawa, L. M., et al; (2006); A eficácia do tratamento fisioterapêutico da incontinência urinária masculina após prostatectomia; Revista Brasileira de Cancerologia; 52(2): 179-183.
64. Kumar et al.: Robbins & Cotran, Pathologic Basis of Disease, 8ª edição, Saunders, 2009.
65. Lanza, E., Contujoch, M., Miranda, E.; (2009); Fisioterapia y manejo paliativo em La incontinência urinária en el cáncer de próstata: principio y fin de um camino. Archivos Españoles de Urologia, Barcelona, Espanha, vol. 62, p. 889-895.
66. Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Roux F, Coulangue C. Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen. Urology. 1999 Nov; 54(5): 857-61.
67. Lesperance RN, Kjorstadt R J, Halligan JBm, Steele SR. Colorectal complications of external beam radiation versus brachytherapy for prostate cancer Am J Surg. 2008 May;195(5):616-20; discussion 620. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.037. Epub 2008 Apr 2.
68. Lester, Susan C., Manual of Surgical Pathology, 3rd ed, Saunders, 2010.
69. Lucas, M. G. et al.; (2014); Guidelines on Urinary Incontinence in: European Association of Urology Guidelines; disponível em http://uroweb.org/fileadmin/guidelines/Guidelines_2014_5_June_2014.pdf.
70. Manual de Colheitas do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Lisboa Norte, 5ª Edição, Setembro 2014, Lisboa.
71. Molina R., Fillia X., Augé JM, Escudero JM. Clinical value of tumor markers, current status and future prospects III. Hospital Clínico de Barcelona. 2011 Roche.
72. Monteiro, P. G.; (2010); Incontinência Urinária Masculina; disponível em: <http://www.apurologia.pt/index.html>.
73. Monteiro, Pedro Gomes. Terapêutica e Seguimento do Carcinoma da Próstata. Acta Urológica. 2006. 23; 3: 89-92.
74. Mottet, N. et al.; (2014); Guidelines on Prostate Cancer in: European Association of Urology Guidelines; disponível em http://uroweb.org/fileadmin/guidelines/Guidelines_2014_5_June_2014.pdf.
75. Mungovan e al.; (2013); Relationships between perioperative physical activity and urinary incontinence after radical prostatectomy: an observational study. BMC Urology, 13: 67.
76. Netter, Frank H., Atlas de Anatomia Humana, 2ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2000.
77. Nilssen, S. R. et al., (2012), Does physiotherapist-guided pelvic floor muscle training increase the quality of life in patients after radical prostatectomy? A randomized clinical study. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 46: 397-404.
78. Norma n.º 060/2011 de 29/12/2011, atualizada a 01/08/2014 da DGS. Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos.
79. Ohri N, Dicker AP, Showalter TN. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. Can J Urol. 2012 Aug;19(4):6373-80. Review.
80. Oliveira, Angelo [et al]. Radioterapia no Cancro da Próstata. Acta Urológica. 2005. 22; 1: 17-25.
81. Oliveira, R. Estudo dos Antígenos HLA no Cancro da Próstata. Universidade do Porto – Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar. Dezembro de 2001.
82. Pádua, MM. Marcadores Tumorais. Patologia Clínica para Técnicos - Tomo II – Química Clínica (303-304). Lusociência. 2009 Loures.
83. Pannek, J. & König, J. E.; (2005); Clinical Usefulness of Pelvic Floor Reeducation for Men Undergoing Radical Prostatectomy, Urologia Internationalis, vol.74, pp 38-43.
84. Patanjali, Nitya; Williams, Scott. Advances in radiation therapy for prostate cancer. Cancer Forum. 2010. Volume 34 Number 1.
85. Perez, Carlos A [et al]. Radioterapia externa definitiva nos estádios T1 e T2 de carcinoma de próstata. Colégio Brasileiro de Radiologia. 1513-1535.
86. Perez, Carlos A; Brady. Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott – Raven Publishers. 1997.
87. Pettersson, A. 2014. Diet and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Prostate Cancer Treated with Radiotherapy. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 969. 93 pp. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis. ISBN 978-91-554-8861-1.
88. Pettersson, A., Johansson, B., Persson, C., Berglund, A., Turesson, I. (2012) Effects of a dietary intervention on acute gastrointestinal side effects and other aspects of health-related quality of life: A randomized controlled trial in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. Radiotherapy and Oncology, 103(3):333-40.
89. Potters, Louis [et al]. Braquiterapia permanente para câncer de próstata. Colégio Brasileiro de Radiologia. 1447-1462.
90. Pressoir M, Desne S, Berchery D et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. Br Cancer. 2010;102:966-971.
91. Rodrigues, M. H.; (2010) Fisioterapia no tratamento da incontinência urinária de esforço pós-prostatectomia radical: revisão de literatura; Urologia Contemporânea; vol. 19, n. 4, p. 20-30.
92. Rosai, Juan e Ackerman, Lauren Vedder, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th edition, Mosby Elsevier, Edinburgh, 2004.
93. Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutrition screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011;2(27):35.
94. Stevens, Alan, Lowe, James e Scott, Ian, Core Pathology, 3rd edition, 2009.
95. Tate, Seeley Stephens, Anatomia & Fisiologia, 3ª edição, Lusodidacta, 2001.
96. TAXOTERE. Resumo das Características do Medicamento.
97. Varregoso, João. Braquiterapia Próstata. Acta Urológica. 2006; 23; 3: 21-30.
98. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, e Chu TM. Purification of a human prostate-specific antigen. Invest. Urol. 1979; 17:159.
99. Wedlake LJ, Shaw C, Whelan K, et al. Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(11):1046-56.
100. Westra, William H. et. al, Surgical Pathology Dissection: An illustrated guide, second edition, Springer, 2003.
101. www.apurologia.pt; cancro da próstata – tudo o que precisa de saber; Associação portuguesa de Urologia.
102. www.dgs.pt.

i contractura espasmódica dolorosa do esfíncter anal ou vesical, acompanhada por impressão de queimadura, por sensação penosa de tensão e necessidade imperiosa e permanente de evacuar ou urinar.