

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)
FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA
(CNPQ)

**INCIDÊNCIA DE DISLIPIDEMIA E DISGLICEMIA EM PORTADORES DE
NEOPLASIA DE PRÓSTATA EM TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA
NO AMBULATÓRIO DE ONCOGERIATRIA DO IMIP**

**INCIDENCE OF DYSLIPIDEMIA AND DYSGLYCEMIA IN PROSTATE
CANCER INDIVIDUALS DURING ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY
IN ONCOGERIATRY CLINIC OF IMIP**

RECIFE- PE
AGOSTO DE 2018

AUTORES:

Daniela Macêdo Lustosa Roriz – Autora responsável

Aluna do 8º período de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

E-mail: daniroriz1@hotmail.com

Endereço: Rua Francisco da Cunha, 142, apto 2801- Boa Viagem, Recife-PE, Brasil,

CEP: 51020-050

Telefone: 81 99976-2567

Maria Eduarda Vaz Galvão – Co-autora

Aluna do 8º período de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

E-mail: meduardavgalvao@gmail.com

Endereço: Rua da Angustura, 225, apto 802- Aflitos, Recife-PE, Brasil, CEP: 52050-

340

Telefone: 81 99933-3224

Clarissa Soares Porto - Co-autora

Aluna do 8º período de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

E-mail: clarisoares@hotmail.com

Endereço: Rua Teles Júnior, 155B, apt 701 - Aflitos, Recife-PE, Brasil. CEP: 52050-

375

Telefone: 81 99683-6773

Suely Arruda Vidal - Orientadora

Professora da pós-graduação stricto sensu do Instituto Medicina Integral Professor

Fernando Figueira (IMIP)

E-mail: suelyav@gmail.com

Endereço: Rua dos Coelhos, 300 - Boa Vista, Recife - PE, CEP: 50070-550

Telefone: 81 98825-1279

Evandro Cabral Brito - Co-orientador

Tutor do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Mestrado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco

E-mail.com: britoevandro@gmail.com

Endereço: Rua dos Coelhos, 300 - Boa Vista, Recife - PE, CEP: 50070-550

Telefone: 81 99979-1235

Diogo Feitosa Sales - Co-orientador

Tutor do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde-FPS

Preceptor da Residência Médica em Oncologia Clínica-IMIP

Oncologia Clínica – IMIP

E-mail: diogosales@terra.com.br

Endereço: Rua dos Coelhos, 300 - Boa Vista, Recife - PE, CEP: 50070-550

Telefone: 81 98808-0518

Jurema Telles de Oliveira Lima - Co-orientador

Médica oncologista clínica, coordenadora do serviço de oncologia clínica do IMIP

E-mail: jurematsaler@gmail.com

Endereço: Rua dos Coelhos, 300 - Boa Vista, Recife - PE, CEP: 50070-550

Telefone: 81 99976-3591

INSTITUIÇÕES NAS QUAIS A PESQUISA FOI REALIZADA:

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

AGÊNCIA FINANCIADORA E AUXÍLIO RECEBIDO:

CNPq - Programa Nacional de Bolsas de Iniciação Científica

NÚMERO DE PALAVRAS DO MANUSCRITO:

2386 palavras.

Os autores negam quaisquer conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: As melhorias do serviço e integralidade da saúde vêm proporcionando uma maior expectativa de vida à população, fato que está diretamente relacionado ao aumento dos índices de câncer, em especial o de próstata. Para o Brasil, estimam-se 68.220 casos novos de câncer de próstata para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens. Por tratar-se de uma neoplasia predominante na população idosa e frequentemente oligossintomática, é comum que haja um extenso período entre o diagnóstico e o curso da doença, devendo ser considerados os efeitos adversos do tratamento realizado - dentre eles, a terapia de privação androgênica (TPA). Estão entre os principais efeitos adversos desta terapia o aumento da resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia e síndrome metabólica, o que pode ocasionar eventos coronarianos e mortalidade por doenças cardiovasculares. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar a incidência de disglycemia e dislipidemia em idosos portadores de câncer de próstata em terapia de privação androgênica. **Método:** Trata-se de um estudo transversal, realizado no ambulatório de Oncogeriatria do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. A coleta de dados foi realizada no período entre janeiro e maio de 2018. O instrumento de coleta de dados foi desenvolvido pelas pesquisadoras e as informações foram extraídas do sistema de dados do serviço e revisão dos prontuários dos pacientes. Foram coletadas informações gerais do banco de dados, feita a revisão dos prontuários e extraídos os exames laboratoriais, como glicemia, colesterol total e frações e triglicédeos. As principais combinações estabelecidas relacionadas aos exames foram entre tempo de tratamento e achados bioquímicos; e uso de medicação para disglycemia e dislipidemia antes e após a TPA medicamentosa. Foram consideradas estatisticamente significantes resultados com valor de $p < 0,05$.

Resultados: Foram analisados 61 pacientes, cuja idade média foi de 72,8 anos, sendo que a análise do perfil glicêmico e lipídico apontou alterações em 18% dos pacientes. Observou-se a ocorrência de novos diagnósticos para dislipidemia em aproximadamente 6,5% dos pacientes e diabetes mellitus (DM), também ocorreu em 6,5%. Quanto ao uso de medicação de DM e dislipidemia antes e após o início da terapia, houve um aumento no uso de medicamentos para tais comorbidades. **Conclusão:** Foi observado um aumento na incidência de dislipidemia e disglícemia após o uso da TPA. Houve, ainda, a confirmação da relação entre dislipidemia e o tempo de tratamento da TPA, enquanto a relação entre DM e TPA permanece indefinida na população estudada.

Palavras-chave: Câncer de próstata, Hormonioterapia, Idosos, Diabetes Mellitus (DM), Disglícemia, Dislipidemia, Tratamento, Terapia de Privação de Androgênica (TPA).

ABSTRACT

Introduction: The improvements in health services and its integrality have been providing greater life expectancy for the population, a fact that is directly related to the increase in cancer rates - especially prostate cancer. In Brazil, 68,220 new cases of prostate cancer are estimated each year of the 2018-2019 biennium. These values correspond to an estimated risk of 66.12 new cases per 100,000 men. Being a predominant neoplasm in the elderly and often oligosymptomatic, it is common to exist a prolonged period between the diagnosis and the disease course, in which the adverse effects of the performed treatment must be seriously considered - among them, androgen deprivation therapy (ADT). In contrast, the main adverse effects of this therapy are increased insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and metabolic syndrome, which can lead to coronary events and mortality due to cardiovascular diseases.

Objective: The objective of this study was to evaluate the incidence of dysglycemia and dyslipidemia in elderly patients with prostate cancer in androgen deprivation therapy.

Method: This is a cross-sectional study, carried out at the Oncogeriatrics clinic of IMIP - a teaching hospital in Recife, capital of Pernambuco, Brazil. Data collection was carried out between January and May 2018. The data collection instrument was developed by the researchers and the information was extracted from the data system of the service, added to the patient's medical records. General patient's information and laboratory findings, such as glycemic and lipid rates, were collected. The main combinations established were between treatment time and biochemical findings; and use of medication for dysglycemia and dyslipidemia before and after ADT medicaments. Variables with p value <0.05 were considered significant.

Results: A total of 61 patients, with an age average of 72.8 years old, were analyzed and glycemic and lipid rates was expressively altered. Complications were found in

18% of patients. During ADT, dyslipidemia was diagnosed in approximately 6,5% and diabetes mellitus (DM), was likewise seen in 6.5%. Regarding the use of medication and therefore diagnosis of DM and dyslipidemia before and after initiation of therapy, there was an increase in the use of medications for such comorbidities. **Conclusion:** It was observed an increase of dysglycemia and dyslipidemia incidence after ADT. Furthermore, there was acknowledgment of the relation between dyslipidemia and the period in ADT, while its relation with DM remains suggested but undefined.

Key words: Prostate Cancer, Hormone Therapy, Elderly, Diabetes Mellitus (DM), Dysglycemia, Dyslipidemia, Treatment, Androgen Deprivation Therapy (ADT).

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o câncer de próstata (CaP) é o segundo câncer mais comum, sendo uma neoplasia altamente prevalente e indutora de multimorbidades em todo o mundo. Mais de 1,1 milhões de casos foram evidenciados em 2012 pela OMS, o que representa 8% de todos os novos casos de câncer e 15% dos cânceres no sexo masculino. Esse aumento na prevalência é um reflexo direto do aumento da disponibilidade do rastreamento pelo PSA em homens assintomáticos, bem como o aumento da expectativa de vida^{1,2}

O envelhecimento populacional é um dos fatores determinantes para o desenvolvimento de CaP. No Brasil, a expectativa de vida vem aumentando progressivamente: de 45,5 anos de idade (em 1940), para 72,7 anos (em 2008) e em 2050 deve alcançar o patamar de 81,29 anos³. Diante disso, o aumento na incidência de neoplasias tem como explicação a relação direta entre o envelhecimento e o risco de adquirir a doença, o que é comprovado pelo fato de mais de 60% dos pacientes oncológicos serem idosos³.

No Brasil, excluindo-se a neoplasia de pele, o câncer de próstata é o mais prevalente entre os homens com cerca de 68.220 casos novos de câncer de próstata para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens, de acordo com o INCA (Instituto Nacional de Câncer). Esta alta prevalência como um câncer da terceira idade, e a previsão de aumento da sua incidência ao longo dos próximos anos faz do CaP um problema de saúde pública. Estima-se que 2,8 milhões de pessoas são diagnosticadas apenas nas Américas e, 1,3 milhões morrem em decorrência dessa patologia⁴.

Dentre os possíveis tratamentos para o CaP está a terapia de privação androgênica (TPA), que pode ser feita através de uma abordagem cirúrgica ou

medicamentosa. Essa modalidade de tratamento induz o paciente a uma redução dos níveis de testosterona por um determinado período de tempo, com o intuito de inibir o crescimento da neoplasia prostática. Para isso, os análogos de LHRH e os agonistas do GnRH, são as drogas de escolha⁵.

Dentre os principais efeitos adversos da TPA, estão o aumento da resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia e síndrome metabólica, ressaltando o risco de eventos coronarianos e mortalidade cardiovascular. Há evidências de que o uso de agonistas do GnRH apresenta um risco de 44% para o desenvolvimento de diabetes mellitus (DM), 11% de infarto do miocárdio e 16% de morte súbita⁵.

Sendo o CaP uma das neoplasias mais incidentes do mundo e a relação da terapia antiandrogênica e as mudanças no perfil lipídico e glicemia um tema ainda pouco explorado pela literatura, o objetivo deste trabalho é caracterizar essa relação, associando a mesma com as comorbidades dos indivíduos e possíveis complicações.

MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido no modelo de corte transversal, realizado no ambulatório de Oncogeriatria do IMIP. A coleta de dados foi realizada no período entre janeiro e maio de 2018. A amostra foi composta por pacientes atendidos neste serviço que iniciaram o tratamento de privação androgênica para a neoplasia de próstata. Para uma avaliação mais consistente de resultados, os participantes deveriam ter realizado ao menos 3 meses de terapia para serem incluídos no estudo.

O instrumento de coleta de dados foi desenvolvido pelos pesquisadores. As informações foram extraídas do sistema de dados do serviço, somado ao prontuário dos pacientes.

Foram coletadas variáveis socioeconômicas e demográficas como idade, tabagismo e etilismo. Além disso, foram incluídos o tempo de tratamento, a medicação mais utilizada, comorbidades pré-existentes, taxas de glicemia de jejum e perfil lipídico (colesterol total e suas frações HDL e LDL, triglicérides) e complicações pós-terapia. Os parâmetros de normalidade das taxas extraídas foram estabelecidos conforme Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017) e Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018). Todos os dados foram criteriosamente selecionados e mantidos em sigilo pelos pesquisadores.

Os dados foram digitados no programa EXCEL e analisados no IBM - SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 23. Para cada variável foi obtida a correspondente distribuição de frequência. Com o propósito de avaliar a incidência de complicações (disglicemia e dislipidemia) através dos resultados de exames de rotina dos pacientes, comparando-os também com tempo de tratamento e uso de novas medicações, foram realizadas análises univariadas - para avaliação das variáveis isoladamente - e bivariadas para estabelecer combinações. As principais combinações

estabelecidas foram entre tempo de tratamento e achados bioquímicos; e uso de medicação para disglícemia e dislipidemia antes e após a TPA. Foram consideradas significantes as variáveis com valor $p < 0,05$.

O presente estudo foi conduzido após apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IMIP, mediante protocolo 77027917.3.0000.5201 (CAAE). Foi solicitada e concedida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, mediante a dificuldade para contactar pacientes oncogeriátricos e por tratar-se de um estudo não-intervencionista.

RESULTADOS

Foram analisados 61 pacientes no ambulatório de oncogeriatria do IMIP. A idade média foi de 72,8 anos, e a faixa etária com maior incidência foi entre 60 e 69 anos com aproximadamente 36,1%. Dentre os pacientes analisados, 38 (62,3%) apresentaram hipertensão arterial, 8 (13,1%) Diabetes Mellitus e 3 (4,9%) dislipidemia. Ao todo, 40 (65,6%) indivíduos apresentavam alguma comorbidade prévia. No que se refere a outras doenças crônicas existente, especialmente renais e cardiovasculares, 30 (49,2%) dos indivíduos eram portadores das mesmas. Em relação aos hábitos de vida, 13,1% eram etilistas e 6,6% eram tabagistas. 49,2% dos pacientes apresentavam outras comorbidades (dentre as principais – cardiovasculares e renais). Os pacientes que apresentaram metástases (27,9%) tiveram como principais sítios: os ossos (24,6%) e linfonodos (1,6%). O delineamento do perfil de pacientes pode ser observado na Tabela 1.

A faixa etária para início do tratamento foi estratificada com intervalos entre 60-69 anos, 70-79 anos e 80-88 anos, sendo a primeira a mais prevalente (45,9%). O tempo de tratamento foi igualmente subdividido em < 1 ano (18%), entre 1 e 2 anos (50,8%) e entre 2 e 3 anos (41,2%). Cerca de 8 (13,1%) pacientes realizaram quimioterapia associada à hormonioterapia, enquanto os demais fizeram uso da terapia exclusivamente e/ou associada à radioterapia. A medicação utilizada no serviço foram acetato de leucoprorrelida (60,7%) e a goserelina (24,6%). Cerca de 50% dos pacientes encontravam-se em tratamento há pelo menos 12 meses.

Complicações - como hiperglicemia, hipertensão arterial, surgimento de dislipidemia, poliartralgia, ginecomastia, parestesia e fogachos, sintomas flu-like e demência - foram encontradas em 18% dos pacientes. Observou-se a evolução para dislipidemia em aproximadamente 6,5% dos pacientes e diabetes mellitus, também em

6,5%. Por conseguinte, o uso de medicação para DM aumentou de 13,1 para 19,7% após a terapia; quanto ao uso de medicação para dislipidemia houve a elevação de 4,9% para 11,5% dos indivíduos. Além destes efeitos adversos, observou-se também o aparecimento de ginecomastia e fogachos.

Foram observadas alterações laboratoriais acima da normalidade no que tange à: glicemia de jejum (18%), triglicerídeos (49,2%), colesterol total (67,2%), HDL colesterol (29,5%), LDL colesterol (45,9%). Os valores de média e mediana de cada parâmetro bioquímico, bem como sua correlação com o tempo de tratamento dos indivíduos, pode ser visualizado abaixo, na Tabela 2.

Em relação à duração do tratamento: menos de um ano, um ano e dois a três anos. O valor os valores do p não foram estatisticamente relevantes nas taxas de glicemia de jejum ($p=0,097$), triglicerídeos ($p=0,866$), HDL ($p=0,325$) e LDL ($p=0,149$) colesterol. Em contrapartida, o valor foi metodicamente significativo na taxa de colesterol total ($p=0,043$), como pôde ser observado na Tabela 2.

Quanto ao uso de medicação e conseguinte diagnóstico de DM e dislipidemia antes e após o início da terapia, houve um aumento no uso de medicamentos para tais comorbidades. Esta variação gerou um $p=0,125$ em ambas (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O uso da TPA no tratamento do câncer de próstata localizado e metastático é a base terapêutica deste tipo de neoplasia. Os menores índices de recorrência e maiores de sobrevida apontam para uma terapêutica de excelência. A TPA também se mostrou eficaz ao aumentar a taxa de sobrevivência em pacientes de alto risco submetidos à radioterapia^{6, 7, 8, 9}. É importante reiterar que, ao todo, a taxa de sobrevida relativa de portadores de neoplasia prostática, considerando todos os estágios da doença nos seus primeiros cinco anos, alcança 98,8% dos pacientes. Desta forma, com os avanços na sobrevivência deste grupo, a morbidade associada à terapia adotada tornou-se significativamente importante^{10, 11}, o que induziu diversos tipos de estudos sobre o tema.

Neste estudo, foi observado um perfil de pacientes homogêneo, composto por idosos que em sua maioria apresentavam comorbidades prévias (65,6%). O perfil epidemiológico desenhado no presente estudo condiz com resultados apurados no Rio de Janeiro, onde foi identificada a presença de comorbidade moderada em 66,4% dos indivíduos¹².

Em contrapartida, o etilismo e o tabagismo não foram identificados amplamente na amostra. Durante a coleta de dados, foi apurado que expressiva parcela dos pacientes abandonaram o hábito ao longo da vida, o que resultou em uma prevalência diminuta de 13,1% e 6,6%, respectivamente.

Tão logo, as principais comorbidades encontradas foram HAS com 62,3% e DM 13,1%. Estas altas prevalências encontradas de HAS e DM, bem como de dislipidemias contribuem para eventos cardiovasculares observados em muitos dos pacientes - tais como insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e outras cardiopatias¹³. Ademais, um estudo realizado na Noruega atesta elevada prevalência de doenças cardiovasculares (44,1%) e diabetes mellitus (11,8%) na amostra de pacientes

portadores de neoplasia prostática, o que pode estar relacionado a terapia adotada¹³.

A TPA pode ser realizada via cirúrgica, com a orquiectomia ou medicamentosa - esta última pode ser feita com o uso de análogos de LHRH, agonistas de GnRH, antiandrogênicos, e estrogênios^{14, 15}. Devido a elevada demanda de recursos e por tratar-se de um hospital do SUS, o esquema de tratamento, por vezes, precisava ser modificado para adequar-se à disponibilidade do hospital. Nem sempre os análogos de LHRH estavam disponíveis, sendo frequentemente optado por agonistas de GnRH. Por isso, possivelmente, a leucoprorrelida foi a droga majoritariamente adotada.

As taxas de complicações totais relacionadas à TPA são bastante significativas. Dentre elas, a literatura foca nas complicações metabólicas, como resistência insulínica e alterações lipídicas, além da associação supracitada. Esses dados são condizentes com a literatura e compreendem 18% dos pacientes avaliados neste estudo. Em contrapartida, observou-se que o desenvolvimento de dislipidemia e DM alcançou taxas expressivas na amostra, acometendo 6,6% e 6,6% dos indivíduos, respectivamente.

Estudos epidemiológicos apontaram que baixos níveis de testosterona podem prever o desenvolvimento de resistência insulínica, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica em homens^{16, 17, 18}. Ainda, estudos confirmam a existência de uma relação entre a testosterona sérica e a sensibilidade à insulina. Afinal, indivíduos submetidos à TPA apresentam níveis de castração androgênica, o que pode induzir uma maior propensão a essas complicações segundo a literatura^{16, 19}.

A relação entre sensibilidade à insulina em resposta ao uso de agonistas de GnRH é de desenvolvimento precoce, pois a droga aumenta os níveis de glicemia de jejum e reduz a sensibilidade ao hormônio, assim, induzindo a diabetes^{10, 20, 21}. Análises canadenses sugerem que homens acima de 66 anos em uso da TPA apresentam maior risco de evolução para diabetes (16% a mais) em relação a outros tipos de pacientes^{10, 22}.

Por isso, é imprescindível maior atenção a esses indivíduos, principalmente devido à sugestiva mortalidade por doenças cardiovasculares associadas^{16, 23}.

Além do risco aumentado para disglycemia, a hiperlipidemia é um importante fator associado às doenças cardiovasculares. Estudos epidemiológicos recentes sugerem que baixos níveis de testosterona sérica em indivíduos do sexo masculino estão associados a um perfil lipídico adverso^{16, 24}, ainda, estudos intervencionistas apontam para uma relação dessas alterações com a TPA^{16, 25}. Os agonistas de GnRH, por sua vez, são os principais medicamentos desta terapia que induzem severas mudanças nos lipídeos séricos. Múltiplos estudos atestam incrementos nas taxas de colesterol total, triglicerídeos e HDL^{10, 26, 27, 28}.

No presente estudo, o perfil lipídico mostrou-se alterado, principalmente nas taxas de colesterol total. Esta alteração mostrou-se significativamente relacionada à terapia de privação androgênica ($p = 0,043$).

Além disso, é impossível ignorar que os marcadores laboratoriais de glicemia de jejum e perfil lipídico mostraram-se invariavelmente alterados. As anormalidades dos exames foram observadas na glicemia de jejum em 18%, triglicerídeos em 49,2%, colesterol total em 67,2%, HDL: 29,5% e LDL: 45,9%.

Ademais, uma vez estabelecida a relação entre a média e a mediana das taxas de glicemia de jejum e perfil lipídico dos pacientes com o tempo de tratamento estratificado em anos, é possível chegar a um resultado substancial. Além das elevadas taxas de colesterol total apresentarem correlação direta com a hormonioterapia ($p = 0,043$), também alcançou-se um resultado próximo em relação à glicose sérica ($p = 0,097$). Esse achado vai de acordo com a literatura, evidenciando a relação da hormonioterapia com a alteração do perfil lipídico e glicêmico dos pacientes¹⁶.

Apesar da associação entre agonistas de GnRH e a mortalidade cardiovascular

permanecerem objetos de diversas análises, estudos sugerem que os efeitos adversos do hipogonadismo induzido também interferem diretamente nos riscos cardiovasculares e função cardíaca. A TPA relaciona-se, do mesmo modo, com a maior rigidez arterial^{6, 29}. Por fim, é sugerido que pacientes em ADT tenham um risco 20% maior de morbidade cardiovascular⁶. Esta morbidade apresenta-se, principalmente, no perfil lipídico, glicêmico e no remodelamento de massa corporal impelido pela terapia^{16, 23, 30}. No que se refere às taxas de mortalidade de origem cardiovascular associada à TPA, a literatura permanece indefinida e carecem estudos mais profundos sobre o tema.

O aumento da incidência do uso de medicamento tanto para DM quanto para dislipidemia após o início da terapia nos deixa alerta para as alterações metabólicas no organismo dos pacientes e que podem influenciar no prognóstico. O aparecimento de novas comorbidades, principalmente as cardiovasculares, deve ser pensado, uma vez que tem importante prevalência e impacto direto sobre a sobrevida.

CONCLUSÃO

Foi observado um aumento na incidência de dislipidemia e disglucemia após o uso da TPA. Houve, ainda, a confirmação da relação entre dislipidemia e o tempo de tratamento da TPA, enquanto a relação com DM permanece insinuada e indefinida. Por esses motivos, nota-se o acréscimo da morbidade e risco de eventos cardiovasculares neste grupo de indivíduos, carecendo medidas que assegurem redução das taxas de perfil glicêmico e lipídico e concomitante melhora da qualidade de vida. Percebe-se, por fim, a necessidade de estudos mais profundos sobre o tema para, similarmente, desmistificar a relação da TPA com a mortalidade cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Srikanta Banerjee, Aaron Kaviani. Worldwide Prostate Cancer Epidemiology: Differences Between Regions, Races, and Awareness Programs. *International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*. Vol. 2, No. 1, 2016, pp. 1-6.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Coordenação de População e indicadores sociais, projeções da população do Brasil por sexo e faixa etária. Revisão 2008. Rio de Janeiro: IBGE, 2010b.
4. Díaz et al. Cáncer de próstata de alto riesgo y diseminado (documento de consenso de recomendaciones). *Actas Urol. Esp.*, Madrid, v. 29, n. 9, p. 826-827, out. 2005.
5. Ribeiro AV, Camara C, Segre CA, Srougi M, Serrano Jr CV. Riscos cardiovasculares do bloqueio androgênico. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo , v. 95, n. 3, p. 412-415, Sept. 2010.
6. Metabolic and cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. Payam Hakimian, Michael Blute Jr, James Kashanian, Sherman Chan, David Silver and Ridwan Shabsigh. Division of Urology, Maimonides Medical Center, Brooklyn, NY and Columbia University, New York, NY, USA
7. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical

- prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node- positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781–8
8. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294: 238– 44
 9. Bolla B, Gonzalez D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295–300
 10. Metabolic Complications of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. Saylor PJ, Smith MR. *J Urol.* 2009 May;181(5):1998-2006; discussion 2007-8. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.047. Epub 2009 Mar 14.
 11. SEER. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER): Stat Fact Sheets: Prostate Cancer. 2008.
 12. Comorbidades em idosos com câncer de próstata assistidos em hospitais do Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro, RJ, e em Campo Grande, MS
 13. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT 2005 Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2618–2623
 14. Risk of Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, and Diabetes in Androgen Deprivation Therapy. Leahy Y. *Clin J Oncol Nurs.* 2008 Oct;12(5):771-6. doi: 10.1188/08.CJON.771-776.
 15. Segal, R.J., Reid, R., Chris, S., Proulx, C., Courneya, K., Sigal, R., et al. (2007). Resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer: A randomized trial [Abstract 113]. Proceedings of the Prostate Cancer Symposium, American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL. Retrieved May 9, 2008

16. Sadeka Shahani, Milena Braga-Basaria, Shehzad Basaria; Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Metabolic Risk for Atherosclerosis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 93, Issue 6, 1 June 2008, Pages 2042–2049, <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2595>
17. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Stern MP, Katz MS 1994 Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 43:599–603
18. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT 2004 Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 27:1036–1041
19. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ 2005 Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2636–2641
20. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4261
21. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:195
22. Allibhai SMDHM, Sutradar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM, Paszat L. Impact of androgen deprivation therapy (ADT) on bone, cardiovascular, and endocrine outcomes: a propensity-matched analysis of 20,000 patients.

23. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS 2001 Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5108–5117
24. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Katz MS 1993 Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1610–1615
25. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH 2004 The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3313–3318
26. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2002;167:2361. [PubMed]
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2008. *Diabetes Care.* 2008;31:S12. [PubMed]
28. Ferrannini E. Metabolic syndrome: a solution in search of a problem. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:396
29. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci* 2003; 104: 195–201
30. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL 2004 Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 171:2285–2290

ANEXOS

Tabela 1 – Avaliação do perfil dos pacientes

Variável	Grupo Total
TOTAL: n (%)	61 (100,0)
Idade: Média ± DP (Mediana)	72,80 ± 6,77 (72,00)
Faixa etária: n (%)	
60 a 69	22 (36,1)
70 a 79	28 (45,9)
80 a 90	11 (18,0)
Doenças pré-existentes: n (%)	
HAS	38 (62,3)
DM	8 (13,1)
Dislipidemia	3 (4,9)
Hábitos de vida: n (%)	
Etilismo	8 (13,1)
Tabagismo	4 (6,6)
Ocorrência de doenças crônicas pré-existentes: n (%)	30 (49,2)
Metástases: n (%)	17 (27,9%)

Tabela 2 – Estatísticas dos parâmetros bioquímicos segundo o tempo de tratamento

Variável	Tempo de tratamento (anos)			Valor de p
	Menos de 1	1	2 a 3	
	Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
GJ	105,73 ± 37,80 (97,00)	125,71 ± 65,74 (107,00)	115,16 ± 51,97 (96,00)	p ⁽¹⁾ = 0,097
TG	264,00 ± 365,58 (138,00)	169,87 ± 76,24 (150,00)	159,89 ± 75,53 (148,00)	p ⁽¹⁾ = 0,866
CT	238,64 ± 41,68 (249,00) (A)	201,87 ± 38,88 (197,00) (B)	210,89 ± 42,74 (200,00) (AB)	p ⁽²⁾ = 0,043*
HDL	46,27 ± 11,71 (43,00)	46,87 ± 10,12 (45,00)	50,57 ± 9,66 (50,00)	p ⁽¹⁾ = 0,325
LDL	142,55 ± 37,59 (153,00)	118,42 ± 33,17 (117,00)	129,22 ± 38,35 (124,00)	p ⁽²⁾ = 0,149

(* Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1) Através do teste Kruskal Wallis.

(2) Através do teste F(ANOVA) com comparações pareadas de LSD.

Obs. Se as letras entre parênteses são todas distintas, comprova-se diferença significativa entre os tempos correspondentes.

Tabela 3 – Avaliação do uso de medicação para diabetes e dislipidemia antes e após da terapia

Variável	Uso de medicação				Valor de p
	Antes da terapia		Após início da terapia		
	n	%	n	%	
TOTAL	61	100,0	61	100,0	
DM					$p^{(1)} = 0,125$
Sim	8	13,1	12	19,7	
Não	53	86,9	49	80,3	
Dislipidemia					$p^{(1)} = 0,125$
Sim	3	4,9	7	11,5	
Não	58	95,1	54	88,5	

(1) Através do teste McNemmar.