



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

WILLIAM GIOVANNI PANFIGLIO SOARES

**ESPESSURA ÍNTIMA-MÉDIA CAROTÍDEA EM PACIENTES
COM CÂNCER DE PRÓSTATA EM TRATAMENTO
ANTIANDROGÊNICO**

ARACAJU
2014

WILLIAM GIOVANNI PANFIGLIO SOARES

**ESPESSURA ÍNTIMA-MÉDIA CAROTÍDEA EM
PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA EM
TRATAMENTO ANTIANDROGÊNICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

ARACAJU
2014

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

S676e Soares, William Giovanni Panfiglio
 Espessura íntima-média carotídea em pacientes com câncer
 de próstata em tratamento antiandrogênico / William Giovanni
 Panfiglio Soares, orientador, Carlos Umberto Pereira. -- Aracaju,
 2014.
 84 f. : il.

 Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de
 Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Pró-Reitoria de Pós-
 Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 2014.

 1. Antiandrógenos - Tratamento. 2. Aterosclerose. 3.
 Marcadores bioquímicos. 4. Próstata - Câncer - Tratamento. 5.
 Doppler, Ultrassonografia. I. Pereira, Carlos Umberto, orient., II.
 Título.

CDU 616.65-006.6

WILLIAM GIOVANNI PANFIGLIO SOARES

**ESPESSURA ÍNTIMA-MÉDIA CAROTÍDEA EM
PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA EM
TRATAMENTO ANTIANDROGÊNICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 18 / 06 / 2014 .

Orientador: Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

1º Examinador: Prof. Dr. Francisco de Assis Pereira

2º Examinador: Prof. Dr. Marco Antonio Prado Nunes

PARECER

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa.

Ao professor Dr. Marco Prado pela atenção e disponibilidade em ajudar-me com a realização dos exames de imagem e também com a parte estatística do trabalho.

Aos funcionários do Hospital Universitário e do HUSE pela colaboração.

A minha esposa pelo apoio, incentivo e paciência.

Aos meus filhos pela tolerância nos períodos de ausência.

Aos meus pais pela colaboração e incentivo.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.
George Bernard Shaw

RESUMO

Espessura íntima-média carotídea em pacientes com câncer de próstata em tratamento antiandrogênico, WILLIAM GIOVANNI PANFIGLIO SOARES, Aracaju, 2014.

Introdução: O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum no homem brasileiro e o tratamento antiandrogênico (TAA) é frequentemente utilizado. No entanto, seu uso está relacionado a uma série de efeitos adversos, como obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus, dislipidemia e doenças cardiovasculares. Muitos desses efeitos colaterais guardam relação bem estabelecida com o processo de aterosclerose. A espessura íntima-média carotídea (EIMC) é um importante marcador diagnóstico de aterosclerose subclínica e é utilizada como preditor de risco para doença cardiovascular (DCV) e cerebrovascular. **Objetivos:** Analisar a EIMC em pacientes portadores de câncer de próstata, verificar a presença de placas nas artérias carótidas, relacionar a presença de placas carotídeas à duração do TAA e aos fatores de risco de DCV. **Casuística e métodos:** Estudo transversal envolvendo 65 homens com diagnóstico de câncer de próstata em TAA há pelo menos três meses, no período de julho a novembro de 2013. Os pacientes foram pareados por idade, comorbidades, tipo de tratamento, duração e estágio da neoplasia. Considerou-se como placa uma alteração focal que se projeta para a luz arterial em pelo menos 0,5 mm ou 50% do valor adjacente da EIMC, ou uma medida da EIMC > 1,5 mm. **Resultados:** Setenta pacientes foram entrevistados, porém cinco foram excluídos por desistência. A média da idade foi de 73,9 ($\pm 9,4$) anos, 34% recebiam bloqueio androgênico combinado (castração associada a bloqueio periférico) e os pacientes encontravam-se em média há 34,8 ($\pm 31,5$) meses sob TAA. O LDL-c, o HDL-c e os triglicerídeos apresentaram valores fora da normalidade em 26%, 65% e 48% dos pacientes, respectivamente. Trinta e nove (60%) pacientes apresentaram placas carotídeas. A espessura média da íntima-média carotídea nos pacientes sem placas foi de 1,24 ($\pm 0,18$) mm. Foi encontrada significância estatística, quanto à presença de espessamento médio-intimal com relação à idade, à pressão arterial diastólica (PAD) e ao índice de massa corpórea (IMC), com $p=0,002$; $p=0,015$ e $p=0,007$, respectivamente. Quanto aos exames laboratoriais, houve significância estatística entre a presença de aterosclerose e os valores encontrados na análise sérica de SHBG (globulina transportadora de hormônio sexual) e PCR (proteína C reativa) quantitativa, com $p=0,033$ e $p=0,011$, respectivamente. Os pacientes em uso de bloqueio hormonal combinado apresentaram significativamente maior risco para placas carotídeas que os pacientes em castração exclusiva ($p=0,01$). **Conclusão:** Dentre os 65 homens analisados, a espessura média da íntima-média carotídea foi de 1,24 mm. Foi observada presença de placas nas artérias carótidas de 60% da amostra, porém não foi encontrada significância estatística entre a presença de placas carotídeas e a duração do tratamento antiandrogênico. Por outro lado encontrou-se relação significativa entre EIMC e idade, IMC, PAD, bloqueio androgênico combinado, SHBG e PCR, que devem ser levados em consideração na discussão do risco-benefício do TAA e em futuros estudos.

Descritores: antagonistas de androgênios; aterosclerose; espessura íntima-média carotídea; neoplasias da próstata; ultrassonografia doppler.

ABSTRACT

Carotid intima-media thickness in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy, WILLIAM GIOVANNI PANFIGLIO SOARES, Aracaju, 2014.

Introduction: Prostate cancer is the most common malignancy in Brazilian males and androgen deprivation therapy (ADT) is generally employed in its treatment. However, ADT is associated with negative outcomes, like increased incidence of obesity, insulin resistance, diabetes, dyslipidemia and cardiovascular diseases. Many of these side effects are closely related to atherosclerosis. Carotid intima-media thickness (CMT) is an important biomarker of atherosclerosis, and is employed as risk predictor for cardiovascular and cerebrovascular disease. **Objectives:** The study aimed to analyze the carotid intima-media thickness in patients with prostate cancer, inspect for the presence of plaque in their carotid arteries, and investigate the relationship between carotid plaques with ADT duration and cardiovascular risk factors. **Methods:** A cross-sectional study of 65 men diagnosed with prostate cancer undergoing ADT for, at least three months, was conducted from July to November 2013. Patients were matched for age, comorbidities, treatment type, duration and stage of the neoplasm. The presence of plaque was defined as a focal structure that encroaches into the arterial lumen of at least 0.5 mm or 50% of the surrounding intima-media thickness value or demonstrates a thickness >1.5 . **Results:** Seventy participants were enrolled, but five were excluded due to incomplete data collection. The mean age ($\pm$ SD) was 73.9 ($\pm$ 9.4) years, 34% were receiving maximum androgen blockade (peripheral and central associated) and patients were under ADT for 34.8 ($\pm$ 31.5) months. The LDL-c, HDL-c and triglycerides had values outside the normal range in 26%, 65% and 48% patients, respectively. Thirty-nine (60%) patients had carotid plaques. The average thickness of the carotid intima-media in patients without plaques was 1.24 ($\pm$ 0.18) mm. Statistically significant relationship between the intima-media thickness and age, diastolic blood pressure and body mass index (BMI) was found ($p = 0.002$; $p = 0.015$ and $p = 0.007$, respectively). About the laboratory tests, statistical significance was found between atherosclerosis in this population and SHBG (sex hormone-binding globulin) and quantitative CRP (C-reactive protein), $p = 0.033$ and $p = 0.011$, respectively. Patients under maximum androgen blockade had significantly higher risk for the presence of carotid plaques in comparison to patients under exclusive central androgen blockage ($p = 0.01$). **Conclusion:** Among the 65 men tested, the average thickness of the carotid intima-media was 1.24 mm. Carotid-artery plaque was present in 60% of the individuals, although no statistical significance was found between the presence of carotid plaques and duration of androgen treatment. On the other hand, a significant relationship between CMT and age, BMI, diastolic blood pressure, maximum androgen blockade, SHBG and CRP was observed, that should be considered for risk-benefit discussion related to ADT and future studies.

Keywords: Androgen antagonists; atherosclerosis; carotid intima-media thickness; prostatic neoplasms; ultrasonography, doppler.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama esquemático do escore de Gleason modificado.....	22
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Risco de câncer de próstata de acordo com a história familiar.....	19
Tabela 2.	Escore de Gleason.....	21
Tabela 3.	Classificações de risco mais utilizadas no estadiamento do câncer de próstata.....	23
Tabela 4.	Estadiamento detalhado do câncer de próstata.....	24
Tabela 5.	Estadiamento agrupado do câncer de próstata.....	25
Tabela 6.	Fatores agravantes de risco cardiovascular.....	30
Tabela 7.	Critérios diagnósticos de síndrome metabólica.....	32
Tabela 8.	Principais diferenças entre síndrome metabólica clássica e alterações metabólicas promovidas pelo tratamento antiandrogênico...	35
Tabela 9.	Características gerais da amostra.....	45
Tabela 10.	Características da amostra relacionadas ao câncer de próstata....	46
Tabela 11.	Principais resultados dos exames complementares.....	47
Tabela 12.	Distribuição da amostra conforme presença de placa carotídea....	48
Tabela 13.	Distribuição dos exames laboratoriais conforme presença de placa carotídea.....	49
Tabela 14.	Relação entre placa carotídea e variáveis categóricas.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT – Acidente isquêmico transitório

AVE – Acidente vascular encefálico

CEP/UFS – Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe

CP – Câncer de próstata

CYP17 – Citocromo P450c17a

DCV – Doenças cardiovasculares

DM – Diabetes mellitus

DP – Desvio-padrão

EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético

EIM – Espessura íntima-média

EIMC – Espessura íntima-média carotídea

ERF – Escore de risco de Framingham

EUA – Estados Unidos da América

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HDL-c – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade

HU/UFS – Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

HUSE – Hospital Governador João Alves Filho

IC – Intervalo de confiança

IFD – Federação Internacional de Diabetes

IGF-1 – Fator de Crescimento Insulin-Like I

IMC – Índice de massa corporal

LAC/HU – Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

LDL-c – Colesterol de lipoproteína de baixa densidade

LH – Hormônio luteinizante

LHRH – Hormônio liberador de gonadotropina

NCEP-ATP III – National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III

NEP – Núcleo de Educação Permanente

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – Odds ratio

PCR – Proteína C reativa

PSA – Antígeno prostático específico

RCQ – Relação cintura quadril

RR – Risco relativo

RT – Radioterapia

SHBG – Globulina transportadora de hormônio sexual

SM – Síndrome metabólica

TAA – Tratamento antiandrogênico

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG – Triglicerídeos

TNM – Tumor, linfonodo, metástase

UMG/HU – Unidade de Métodos Gráficos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	Câncer de próstata	15
2.1.1	Epidemiologia do câncer de próstata	15
2.1.2	Fatores de risco	16
2.1.3	Classificação histo-patológica	20
2.1.4	Estadiamento	22
2.1.5	Tratamento	25
2.1.6	Tratamento antiandrogênico	27
2.2	Aterosclerose	28
2.2.1	Estratificação de risco	29
2.2.2	Hipoandrogenismo e fatores de risco para aterosclerose	31
2.2.3	Espessura íntima-média carotídea	32
2.2.4	Ultrassonografia doppler	33
2.2.5	Tratamento antiandrogênico e risco cardiovascular	34
3	OBJETIVOS	36
3.1	Geral	36
3.2	Específicos	36
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
4.1	Aspectos éticos	37
4.2	Delineamento do estudo	37
4.3	Local da pesquisa	37
4.4	Seleção da amostra	38
4.4.1	Amostra	38
4.4.2	Critérios de inclusão	38
4.4.3	Critérios de exclusão	38
4.4.4	Cálculo do tamanho da amostra	39
4.5	Procedimento para coleta de dados	39
4.6	Instrumentos de coleta de dados	40
4.7	Exames laboratoriais	40
4.7.1	Coleta	40
4.7.2	Dados laboratoriais	41
4.8	Cálculo do escore de risco de Framingham	42
4.9	Ultrassonografia doppler	42

4.10	Plano de análise dos resultados	43
5	RESULTADOS	44
6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO.....	76
	APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA I.....	77
	APÊNDICE C - INSTRUMENTO DE COLETA II	79
	APÊNDICE D - INSTRUMENTO DE COLETA III	80
	APÊNDICE E - TERMO DE SOLICITAÇÃO AO NEP.....	82
	ANEXO A - APROVAÇÃO CEP/UFS	83

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CP) é a neoplasia mais comum no homem brasileiro, sem considerar os tumores de pele não melanoma, sendo previstos 68.800 casos novos este ano no Brasil (INCA, 2014).

Os principais fatores de risco conhecidos são idade, raça e história familiar (LOEB; SCHAEFFER, 2009). Os achados incidentais de CP em necropsias chegam a mais de 33% nos homens a partir da sétima década de vida (SÁNCHEZ-CHAPADO et al., 2003; STAMATIOU et al., 2006). E homens da raça negra têm uma incidência 1,6 vezes maior que os caucasianos (JONES et al., 2008).

Nos países desenvolvidos, o tratamento desta neoplasia destacou-se por grandes avanços nas últimas décadas. O diagnóstico é cada vez mais precoce e os novos protocolos terapêuticos identificam, de modo mais preciso, os grupos de maior risco de mortalidade pela neoplasia (MOHLER, 2012). As modalidades curativas, como cirurgia e radioterapia (RT), têm também apresentado melhorias técnicas que refletem em menor morbimortalidade nas estatísticas mais recentes (SANDLER et al., 2010; BARRET et al., 2013). Porém nos países em desenvolvimento, o diagnóstico ainda é tardio, exigindo tratamentos mais agressivos e mais prolongados, com consequente impacto negativo nas taxas de morbimortalidade (CENTER et al., 2012).

O tratamento de intuito curativo apoia-se principalmente nos procedimentos cirúrgicos e de RT. Nesta escolha, levam-se em consideração diversos fatores como estadiamento, grau de diferenciação celular, resultados de exames laboratoriais, expectativa de vida, preferência do paciente, comorbidades e potenciais efeitos colaterais do tratamento (HOUTERMAN et al., 2006).

Nos pacientes com doença metastática ou localmente avançada, o tratamento antiandrogênico (TAA) é uma modalidade terapêutica consagrada, seja combinado à RT ou isolado. Os andrógenos, produzidos principalmente pelos testículos, estimulam o crescimento do CP. A redução de seus níveis séricos inibe o crescimento das células malignas, que necessitam dos andrógenos para proliferar (TAMMELA, 2012). No entanto, uma série de efeitos colaterais são atribuídos ao TAA, como obstrução uretral, compressão de medula espinhal, osteoporose,

disfunção erétil, ginecomastia, diabetes mellitus (DM) e doenças cardiovasculares (THOMPSON, 2001; HIGANO, 2003).

Diversos mecanismos podem contribuir para os maiores riscos de DM e doenças cardiovasculares (DCV), como alterações na composição corporal, tolerância à glicose diminuída e aumento dos níveis de colesterol. A maior parte das alterações observadas na composição corporal de gordura e na dosagem sérica dos lipídios já está presente a partir dos primeiros três meses de TAA (SMITH et al., 2002; HASEEN et al., 2010).

A mesma faixa etária com maior incidência de CP também apresenta risco elevado de doença aterosclerótica. A aterosclerose é um processo multifatorial que acomete artérias de grande e médio calibre, responsável por metade da morbimortalidade nos países em desenvolvimento (GERSH et al., 2010). Seus principais fatores de risco são a dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM e tabagismo. A medida da espessura íntima-média carotídea (EIMC) por ultrassonografia doppler é capaz de detectar alterações vasculares ligadas à aterosclerose, desde as fases mais precoces às mais adiantadas, sendo útil tanto no diagnóstico como no acompanhamento (O'LEARY; POLAK, 2002). A EIMC é utilizada como um marcador de risco de eventos cardíacos e um preditor de doença coronariana (GROOT, DE et al., 2008).

Pacientes idosos com níveis naturalmente baixos de testosterona apresentam maior grau de aterosclerose (HOUGAKU et al., 2006). Como o TAA induz a hipoandrogenismo acentuado, a EIMC aumentada poderia ser um indicador de desfecho desfavorável neste grupo de pacientes. Além disso, pacientes que apresentam hipoandrogenismo acentuado induzido por longos períodos poderiam ser candidatos a TAA intermitente, como tentativa de reduzir o risco de mortalidade cardiovascular. Diante da escassez de dados sobre o assunto, em pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata em TAA, buscou-se com esse estudo conhecer as características da íntima-média carotídea desta população e sua relação com o tempo de tratamento e os principais fatores de risco de DCV.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer de próstata

A próstata é uma glândula exócrina, que integra o sistema gênito-urinário masculino, cuja função principal é a síntese de parte do fluido seminal. Na porção superior, sua base é contínua com o colo vesical; na inferior, o ápice da próstata repousa sobre a fâscia superior do diafragma urogenital; e na anterior, sua superfície relaciona-se com a sínfise púbica. Posteriormente, está em contato com a superfície anterior do reto, separada pelo septo retoprostático.

Nos últimos anos, foi descrito que o tecido glandular da próstata representa duas glândulas fusionadas numa única estrutura (SELMAN, 2011). Essas duas porções foram denominadas zona central e zona periférica. A zona central consiste de uma porção de tecido glandular circundando os ductos ejaculatórios e representa 20% da massa total de tecido glandular prostático. A periférica, área mais acometida pelas neoplasias malignas do tipo adenocarcinoma, é a maior região da próstata e sua massa constitui cerca de 80% do total da glândula (PINTO; MACÉA, 2010).

2.1.1 Epidemiologia do câncer de próstata

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é a principal causa de morte no mundo, responsável por 7,6 milhões óbitos em 2008, o que corresponde a 13% de todas as causas de morte. Entre as neoplasias com maior registro de mortalidade, encontram-se os cânceres de pulmão, mama, colorretal, estômago e próstata. O CP foi responsável por 6,1% das mortes por câncer no mundo, ou seja, aproximadamente 258.000 óbitos, sendo a sexta neoplasia em taxa bruta de mortalidade.

Nos últimos 10 anos, observou-se mundialmente uma incidência crescente de novos diagnósticos de CP, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. A introdução do exame laboratorial de pesquisa sérica do antígeno prostático específico (PSA) no fim da década de 1980 levou a uma profunda

mudança nos dados estatísticos do CP. Nos Estados Unidos da América (EUA), por exemplo, registrou-se um incremento de mais de 30% na incidência de CP na década seguinte à introdução do PSA na prática clínica. Posteriormente foi observado um declínio, que se pode traduzir como uma exaustão de casos novos, devido ao diagnóstico precoce. E nos anos seguintes, a incidência manteve-se estável ou em leve aumento. Atualmente os dados epidemiológicos mostram que um em cada seis homens norte-americanos será diagnosticado com CP (SIEGEL et al., 2012).

De forma geral, nos países desenvolvidos existe uma tendência à estabilidade na incidência e declínio na mortalidade por CP. Nos EUA a taxa de mortalidade ajustada pela idade, entre os anos de 1994 e 2001, apresentou declínio de 4,1% ao ano (SIEGEL et al., 2012). Não está claro ainda se este fato se deve às campanhas, cada vez mais presentes, de detecção precoce, ou ao fato de se dispor de tratamentos mais efetivos, ou à combinação de ambos. Contrariamente, nos países em desenvolvimento ocorreram os maiores aumentos nas taxas de incidência, contudo com tendência a taxas de mortalidade estáveis ou até mesmo ascendentes.

Ainda quanto à incidência mundial, o CP ocupa a segunda colocação (899.000 casos novos, 13,6% do total), perdendo apenas para o câncer de pulmão. Deste total, 72% são diagnosticados em países desenvolvidos, com as maiores taxas observadas nos EUA e na Nova Zelândia (CENTER et al., 2012). Já no Brasil, o CP é o tumor maligno mais comum no homem com estimativa de 68.800 casos novos, o que corresponde a 22,8% das neoplasias previstas para o ano de 2014. Para este mesmo ano, esperam-se 560 casos novos em Sergipe, sendo 230 na capital. Quanto à prevalência, estima-se que mundialmente 3,2 milhões de pacientes com CP estejam vivos, cinco anos após o diagnóstico (BRAY et al., 2013).

2.1.2 Fatores de risco

A idade, a raça e a história familiar são os principais fatores de risco do CP. Outras situações não modificáveis foram identificadas, no entanto, até o momento, os dados são conflitantes e inconclusivos. Acredita-se que uma das razões para a dificuldade em se encontrar novos fatores de risco deve-se à existência de fatores

diferentes de acordo com os vários subgrupos, para as formas mais agressivas e menos agressivas, ou por estágio ou por grau. Pois o que se chama de CP, na verdade é um grupo heterogêneo de doenças não bem diferenciadas e com prognósticos diferentes (SHAH et al., 2004).

A incidência do CP está fortemente relacionada à idade, sendo que 75% dos casos são diagnosticados em homens acima dos 65 anos e somente 1%, abaixo da sexta década (GANN et al., 1996). A probabilidade de ser diagnosticado com CP aumenta de 0,005% aos 39 anos, para 2,2% entre 40-59 anos e para 13,7% nos homens entre 60-79 anos (ACS, 2014). Estudos de necropsia confirmam que o CP pode estar presente em homens a partir da quarta década de vida (ZLOTTA et al., 2013). Porém sua incidência cresce com a idade e 50% dos homens entre 70-80 anos apresentam evidências histológicas de CP (STANGELBERGER et al., 2008).

Os homens negros têm incidência de CP 60% maior que os brancos e mortalidade duas vezes maior (POWELL, 1998). Além disso, mesmo aqueles pacientes considerados clinicamente como de baixo risco, apresentam índices mais elevados de achados patológicos adversos (OR, 2,26, $p=0,03$) em comparação aos brancos (SUNDI et al., 2013). Deste mesmo modo, o CP neste grupo de pacientes é diagnosticado geralmente em homens mais jovens e em estágios clínicos mais avançados (CONNELL et al., 2001; THOMPSON et al., 2001; CROSS et al., 2002). Robbins, Whittemore, & Thom (2000) realizaram uma coorte com mais de 23 mil homens com CP e concluíram que diferenças sócio-econômicas não justificariam, nesta população, a maior taxa de mortalidade. Uma revisão sistemática de 48 publicações encontrou resultados semelhantes, apontando maior mortalidade específica por CP em homens negros, no entanto sem encontrar diferença na sobrevida global (EVANS et al., 2008). Todavia outra metanálise não encontrou diferença estatística tanto na mortalidade específica por CP (HR = 1,07, IC 95% 0,94–1,22, $p = 0,308$), quanto na sobrevida global (HR = 1,15, IC 95% 0,95–1,41, $p = 0,157$) entre negros e brancos (SRIDHAR et al., 2010).

Apesar de o acesso desigual ao sistema de saúde ser uma das hipóteses desta diferença, a interação entre tratamento disponível, fatores genéticos e ambientais, não ainda totalmente compreendidas, também poderiam explicar esses dados (BAROCAS et al., 2013; COOPERBERG, 2013). Tem-se, como exemplo de diferença biológica, os níveis séricos de testosterona e os polimorfismos genéticos.

Abdelrahman et al. (2005) encontraram níveis mais elevados de testosterona sérica em adultos jovens negros em comparação a homens brancos da mesma faixa etária. Entretanto estudos que avaliaram a relação entre altos níveis séricos de testosterona e CP mostraram resultados conflitantes (GANN et al., 1996; SAWADA et al., 2010). Por sua vez, quanto às alterações genéticas, Taioli et al. (2013) concluíram, através de uma revisão sistemática, que o polimorfismo no CYP17, tanto nas formas homozigóticas, quanto heterozigóticas, não estava associado ao CP, exceto na população negra, na qual conferia um aumento na incidência de 60% (OR = 1,6, IC 95% 1,1–2,4) e ainda maior quando as variáveis eram ajustadas para idade, PSA e história familiar (OR = 3,5, IC 95% 1,2–10,0).

Um terceiro fator bem estabelecido é justamente a história familiar. A primeira publicação sobre este assunto data da década de 1950, quando Morganti et al. (1956) observaram que pacientes com CP referiam maior número de antecedentes familiares com esta neoplasia do que a população geral internada em um hospital. Diversas coortes confirmaram posteriormente esta hipótese e verificaram que o risco relativo é proporcionalmente maior, quando há parentes de primeiro grau afetados, principalmente se for mais de um parente e em idade jovem (BRATT, 2002). A tabela 1 demonstra os dados resumidos de uma recente metanálise de 33 estudos sobre o tema (KICIŃSKI et al., 2011). Nela observa-se um aumento de mais de 150% em todos os grupos de risco estudados.

Há de se recordar que as famílias compartilham não só seus genes, mas também o ambiente, hábitos alimentares, atividades físicas etc. Assim a incidência aumentada de CP poderia estar relacionada à maior frequência de rastreamento em algumas famílias classificadas, de forma equivocada, como de alto risco (BRATT et al., 2010). A fim de dirimir a influência ambiental sobre a genética, foram analisados dados do registro Escandinavo de gêmeos monozigóticos e dizigóticos. Foram selecionados 44.788 pares de gêmeos, que viveram num mesmo ambiente ou que foram separados ainda na infância, e extraídos dados sobre 11 tipos diferentes de câncer. Concluiu-se que os fatores hereditários são responsáveis apenas por uma pequena parte das neoplasias, exceto nos casos de câncer de mama, colo-retal e próstata, com maior destaque para este último, no qual 42% (IC 95% 29%–50%) dos casos estavam ligados a fatores herdados (LICHTENSTEIN et al., 2000; FOULKES, 2008).

Tabela 1: Risco de câncer de próstata de acordo com a história familiar.

Grupo de risco	RR para câncer de próstata (IC 95%)
Irmão(s) com câncer de próstata diagnosticado(s) em qualquer idade	3,14 (2,37–4,15)
Pai com câncer de próstata diagnosticado em qualquer idade	2,35 (2,02–2,72)
Um parente de primeiro grau afetado em qualquer idade	2,48 (2,25–2,74)
Parente(s) de primeiro grau afetado(s) com <65 anos	2,87 (2,21–3,74)
Parente(s) de primeiro grau afetado(s) com ≥65 anos	1,92 (1,49–2,47)
Parente(s) de segundo grau afetado(s) em qualquer idade	2,52 (0,99–6,46)
Dois ou mais parentes de primeiro grau afetados em qualquer idade	4,39 (2,61–7,39)

IC = Intervalo de confiança; RR = Risco relativo. Adaptado de Kiciński et al. (2011).

O risco de CP está aparentemente aumentado também em homens com história familiar de câncer de mama (KALISH et al., 2000) e o inverso também parece verdadeiro (SELLERS et al., 1994), principalmente quando as neoplasias foram diagnosticadas em idade jovem e em homens judeus. Este fato é explicado parcialmente pela presença de mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, particularmente deste último, que pode quadruplicar o risco de CP (EDWARDS et al., 2003; CASTRO; EELES, 2012). Como existem testes comerciais à disposição para uso clínico na detecção destas mutações e estes tumores tendem a ser mais agressivos (CASTRO et al., 2013), já há relato de paciente, com mutação confirmada destes genes, submetido a prostatectomia profilática (CHUSTECKA, 2013). Além desses genes, em diversas populações foram reconhecidos outros genes como importantes fatores de aumento de risco para o CP, como, por exemplo, HPC1, HPC2, MSRI, ELAC2, RNASEL dentre outros (ALVAREZ-CUBERO et al., 2013).

Há também evidências de que níveis séricos elevados de IGF-1, importante hormônio de regulação do crescimento e anabolismo, conferem um aumento no risco de CP de 38% a 83% (ROWLANDS et al., 2009; PRICE et al., 2012). Ainda de acordo com uma coorte Nórdica, o risco de CP aumenta em 5% a cada 5 cm de aumento de estatura (WIRÉN et al., 2014). Uma metanálise sobre o assunto, concluiu que o risco de CP avançado, agressivo ou fatal aumenta em 12% para cada 10 cm de aumento na estatura (ZUCCOLO et al., 2008). Além disso, exposição

prévia a radiação e antecedentes pessoais de outras neoplasias, principalmente geniturinárias, melanoma e pulmonar, também estão implicados em aumento de risco de CP (PRESTON et al., 2007; CHUANG et al., 2010; LIU et al., 2011; COGLIANO et al., 2011; LEHNERT et al., 2012; KOK et al., 2013; LI et al., 2013).

Segundo Thomas et al. (2012) pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana apresentam risco significativamente maior de desenvolvimento de CP tanto de baixo risco, quanto alto. Os mesmos autores ainda afirmam serem necessários mais estudos para confirmar esta relação, que significaria um novo fator de risco para o CP, com potenciais possibilidades de redução de sua incidência a partir de mudanças no estilo de vida.

Por outro lado, estudos recentes não mostraram associação entre níveis de hormônios sexuais endógenos e o risco de CP (RODDAM et al., 2008; ORSTED et al., 2014). Entretanto baixos níveis séricos de testosterona pré-tratamento estão associados a cânceres de próstata de pior prognóstico (GARCÍA-CRUZ et al., 2012). Encontra-se também na literatura ausência de associação entre CP e consumo de álcool, carne vermelha, licopeno, peixes, cálcio e ácido fólico (HUNCHAREK et al., 2008; ALEXANDER et al., 2010; SZYMANSKI et al., 2010; KRISTAL et al., 2011; ROTA et al., 2012; QIN et al., 2013). Os estudos também não mostram relação entre os níveis séricos de vitaminas A, D e E e o CP (KEY et al., 2007; GANDINI et al., 2011).

2.1.3 Classificação histo-patológica

O adenocarcinoma representa o tipo histológico mais comum de CP, correspondendo a 90% das neoplasias prostáticas. Em aproximadamente 4% dos casos, o câncer tem morfologia de células transicionais e acredita-se que tenha origem na linhagem urotelial da uretra prostática. Os outros tipos histológicos se dividem entre carcinoma sarcomatoide, carcinoma de células escamosas, carcinoma neuroendócrino e outros mais raros (HUMPHREY, 2012).

O adenocarcinoma de próstata comumente se origina na zona periférica da glândula, daí a possibilidade de ser diagnosticado pelo toque retal. Porém, de forma menos comum, pode ser inicialmente detectado na região ântero-medial (5%-10%)

ou na zona de transição (10%-15%), áreas geralmente mais comuns à hiperplasia prostática benigna.

Tabela 2: Escore de Gleason.

Padrão	Descrição
1	Nódulo circunscrito, de bordas expansivas, constituído por glândulas uniformes, de tamanho médio, separadas, mas bastante aglomeradas.
2	Similar ao padrão 1, com moderada variação no tamanho e na forma das glândulas. Os nódulos são essencialmente circunscritos, mas arranjados de modo mais frouxo. Pode haver mínima infiltração nas bordas do nódulo.
3	Glândulas tipicamente pequenas, infiltradas em meio aos ácinos prostáticos não tumorais. Apresentam grande variação no tamanho e na forma. Arranjos cribiformes pequenos e circunscritos podem estar presentes.
4	Glândulas pequenas fundidas ou mal definidas com lúmen malformado. Grandes glândulas cribiformes. Glândulas cribiformes de contornos espiculados. Padrão hipernefroide.
5	Ausência de diferenciação glandular. Formação de ninhos sólidos, cordões ou infiltração de células isoladas. Comedocarcinoma com necrose central circundado por massas sólidas, papilíferas ou cribiformes.

Adaptado de Epstein (2005).

O grau histológico do CP é um importante fator prognóstico. No entanto esta gradação pode ser complexa devido à heterogeneidade morfológica desta neoplasia e à sua tendência natural de multicentricidade. Dentre vários sistemas propostos, o chamado escore de Gleason é o que apresenta maior reprodutibilidade e melhor relação com o prognóstico. Este sistema de gradação histológica foi inicialmente descrito por Dr. Ronald F. Gleason em 1966 e reformulado na década seguinte (GLEASON; MELLINGER, 1974). Hoje é considerado o modelo preferencial e a OMS recomenda que conste nos laudos anátomo-patológicos de todos os pacientes. Sofreu última adaptação em reunião de consenso da Sociedade Internacional de Patologia Urológica em 2005 e atualmente é constituído por cinco padrões, representados numericamente de 1 a 5, com base na conformação arquitetural das glândulas, nas suas características de crescimento e na sua disposição (Tabela 2 e Figura 1). O somatório dos dois padrões predominantes é o escore de Gleason, que, portanto, varia de 2 a 10 (EPSTEIN et al., 2005).

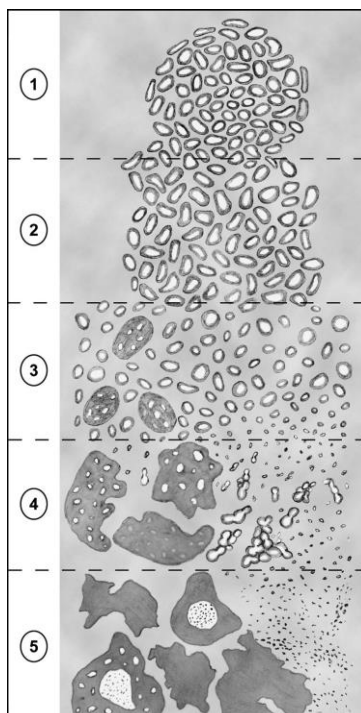


Figura 1: Diagrama esquemático do escore de Gleason modificado. Adaptado de Epstein (2005).

2.1.4 Estadiamento

Após confirmação histo ou citopatológica, deve ser realizado o estadiamento clínico do paciente, a fim de se conhecer o prognóstico e determinar as possibilidades terapêuticas ideais. O CP é estadiado utilizando-se a classificação TNM (tumor, linfonodo e metástase) desenvolvida em parceria por duas sociedades internacionais, *American Joint Committee on Cancer* e *Union Against Cancer*. A edição mais recente incorporou grupos prognósticos à classificação anatômica.

Deste modo, são levados também em consideração, para se definir o estágio da doença, o valor do PSA pré-tratamento e o escore de Gleason, visto que refletem importantes fatores prognósticos (EPSTEIN, 2010). Há pouco mais de uma década, D'Amico et al. (2002) propuseram uma classificação de risco complementar ao estadiamento existente à época. Logo esta classificação foi amplamente aceita na prática clínica e científica (Tabela 3).

Tabela 3: Classificações de risco mais utilizadas no estadiamento do câncer de próstata.

	Risco muito baixo	Baixo risco	Risco Intermediário	Alto Risco	Risco muito alto
D'Amico et al.		T1 – T2a e G ≤ 6 e PSA ≤ 10	T2b ou G = 7 ou 10 < PSA ≤ 20	≥ T2c ou G ≥ 8 ou PSA > 20	
Mohler et al.	T1c e G ≤ 6 e PSA < 10 e < 3 fragmentos positivos com até 50% de acometimento e densidade de PSA < 0,15 ng/mL/g	T1 – T2a e G ≤ 6 e PSA ≤ 10	T2b – T2c ou G = 7 ou 10 < PSA ≤ 20	T3a ou G ≥ 8 ou PSA > 20	≥ T3b

G = Escore de Gleason; PSA = Antígeno prostático específico, com valores em ng/mL.

Os pacientes que apresentam PSA maior que 20 ng/mL, estágio maior ou igual a T2c ou Gleason maior ou igual a 8 são classificados como de alto risco. Aqueles que apresentam PSA menor ou igual a 10 ng/mL, Gleason menor ou igual a 6 e estágio TNM menor ou igual a T2a são classificados como baixo risco. Os outros casos são de risco intermediário.

Porém a questão ainda não está definida, visto que Mohler et al. (2014) propõem ainda a criação de mais dois subgrupos: risco muito baixo e risco muito alto. O primeiro corresponde aos pacientes classificados como T1c, com PSA menor que 10 ng/mL e escore de Gleason menor ou igual a 6, que ainda apresentem menos de três fragmentos positivos pela biopsia transretal, com até 50% de acometimento pela neoplasia em cada fragmento e que tenham uma densidade de PSA menor que 0,15 ng/mL/g. O segundo grupo, por sua vez, é formado por pacientes com CP localmente avançado, ou seja, T3b e T4. Apesar de mais detalhada, esta classificação é mais complexa e, por tal razão, a classificação de D'Amico et al. (2002) permanece como a mais utilizada.

Como se observa nas tabelas 4 e 5, os tumores diagnosticados de forma incidental são classificados como T1a ou T1b. Aqueles não incidentais, por exemplo, diagnosticados através de uma biopsia indicada devido a um PSA elevado, mesmo presentes em ambos os lobos prostáticos, quando não palpáveis ou não visíveis em

métodos de imagem, devem ser classificados como T1c. São classificados como T2 aqueles restritos à próstata, quando palpáveis ao toque retal ou visíveis por métodos de imagem. Já os tumores T3 se estendem através da cápsula prostática e os tumores T4 invadem estruturas e órgãos adjacentes.

Tabela 4: Estadiamento detalhado do câncer de próstata.

T	Tumor primário
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (p. ex., devido a PSA elevado)
T2	Tumor confinado à próstata
T2a	Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos
T2b	Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos
T2c	Tumor que envolve ambos os lobos
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática
T3a	Extensão extra capsular (uni ou bilateral)
T3b	Tumor que invade vesícula (s) seminal (ais)
T4	Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus ou parede pélvica
N	Linfonodos regionais
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo regional
M	Metástase à distância
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Linfonodo(s) não regional(ais)
M1b	Osso(s)
M1c	Outra(s) localização(ões)

Notas:

1. Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por exame de imagem, é classificado como T1c.
2. A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2 e não como T3.
3. Metástase em linfonodo regional não maior que 0,2 cm pode ser designada pN1mi.

Adaptado de Cheng et al. (2012).

A categoria N refere-se ao acometimento de linfonodos regionais, ou seja, aqueles da pelve verdadeira, que se encontram mais especificamente abaixo da bifurcação das artérias ilíacas, como os linfonodos hipogástricos, obturadores, sacrais, ilíacos internos e externos. O acometimento linfonodal à distância é classificado com M1a e as principais cadeias linfonodais acometidas são aórtica,

ilíaca comum, inguinal profunda, femural, supraclavicular, cervical e retroperitoneal. Os ossos representam o sítio metastático não linfonodal mais comum de disseminação à distância da neoplasia e são classificadas como M1b. O acometimento hepático e pulmonar ocasionalmente é visto no decurso avançado da doença e é classificado como M1c.

Tabela 5: Estadiamento agrupado do câncer de próstata.

Estágio	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	X	X
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	10≤PSA<20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	X	X
IIB	T2c	N0	M0	qualquer	qualquer
	T1-2	N0	M0	≥20	qualquer
	T1-2	N0	M0	qualquer	≥8
III	T3a-b	N0	M0	qualquer	qualquer
IV	T4	N0	M0	qualquer	qualquer
	qualquer T	N1	M0	qualquer	qualquer
	qualquer T	qualquer N	M1	qualquer	qualquer

PSA = Antígeno prostático específico, com valores em ng/mL. Adaptado de Cheng et al. (2012).

2.1.5 Tratamento

A terapêutica instituída é influenciada pelo estadiamento (TNM), expectativa de vida, comorbidades, potenciais efeitos colaterais do tratamento e escolha manifestada do paciente (HOUTERMAN et al., 2006). As principais opções são prostatectomia radical, radioterapia externa, braquiterapia, monitoramento ativo e TAA.

Nos pacientes de baixo risco, nenhum tratamento demonstrou ganho em sobrevida global em comparação à conduta expectante. No ensaio clínico PIVOT, o subgrupo de pacientes com CP de baixo risco foi submetido a prostatectomia radical ou a conduta expectante (WILT et al., 2012). O risco de morte por CP em 12 anos foi <3%, sem benefício para o grupo cirúrgico, tanto em sobrevida global (HR 1,15; IC 95% 0,80–1,66), quanto em mortalidade específica por CP (HR 1,48; IC 95% 0,42–5,24).

Por sua vez, nos pacientes com CP de risco intermediário, as principais opções de tratamento incluem a prostatectomia radical, braquiterapia ou radioterapia externa associada ao TAA. Reserva-se apenas a conduta expectante com hormonioterapia tardia para pacientes que não apresentam *performance status* adequado aos tratamentos radicais descritos acima. O estudo SPCG-4 é um ensaio clínico escandinavo que randomizou 695 pacientes com CP não metastático entre prostatectomia e conduta expectante. Após 23,2 anos de acompanhamento, foi observada redução de mortalidade para os pacientes submetidos a prostatectomia com RR = 0,56 (IC 95% 0,41–0,77, p=0,001). O benefício da cirurgia, com relação à taxa de mortalidade específica por CP, foi maior nos pacientes com menos de 65 anos (RR=0,45) e naqueles com CP de risco intermediário (RR=0,38) (BILL-AXELSON et al., 2014).

Nos pacientes de alto risco, a RT é o tratamento padrão. Somente em casos selecionados, há também indicação de prostatectomia radical com linfadenectomia. Neste grupo de pacientes, a RT deve ser realizada em combinação com o TAA, visto trazer melhores resultados do que a mesma modalidade isolada (PILEPICH et al., 2005; WIDMARK et al., 2009; BOLLA et al., 2010; WARDE et al., 2011). As evidências científicas mais recentes demonstram que a duração ideal do TAA é de, no mínimo, dois anos. O estudo RTOG 9202 randomizou pacientes com CP de alto risco que receberam RT com TAA por 4 meses ou por 28 meses. Os pacientes com Gleason elevado (8 a 10) apresentaram maior sobrevida global (32% x 45%, p = 0,0061), em análise após 10 anos de acompanhamento, quando submetidos ao tratamento de maior duração (HORWITZ et al., 2008). Esses resultados também foram confirmados pelo ensaio clínico denominado EORTC 22961 que comparou o uso de TAA por 6 meses ou por 36 meses em pacientes de alto risco submetidos a RT, com sobrevida inferior para o subgrupo que utilizou TAA por um período mais curto de tempo (BOLLA et al., 2009).

Já nos pacientes com doença metastática, o CP é considerado, por definição, incurável e o tratamento principal é a privação androgênica. O uso de antiandrógenos periféricos (flutamida, bicalutamida, nilutamida) pode favorecer a manutenção da libido e da potência sexual, porém sua eficácia no controle da doença é inferior a dos análogos do hormônio liberador de gonadotropina (LHRH) (acetato de goserrelina, leuprolida, busserrelina), dos antagonistas do LHRH (degarelix) e da orquiectomia (HEIDENREICH et al., 2014). O bloqueio androgênico combinado (castração e bloqueio periférico associados) apresenta um pequeno benefício de sobrevida em cinco anos (27,6% x 24,7%, $p = 0,005$), porém com maior toxicidade e custo (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group., 2000).

Quando se detecta progressão da doença a despeito do tratamento hormonal, a neoplasia é classificada como CP resistente à castração (CPRC). Nesta fase, a depender dos sintomas e da resposta inicial, pode-se indicar uma segunda linha hormonal ou quimioterapia. A abiraterona é um inibidor seletivo da biossíntese dos andrógenos, que bloqueia o CYP17, uma enzima fundamental na síntese da testosterona, bloqueando consequentemente a síntese androgênica pelas glândulas adrenais, testículos e síntese intratumoral (ATTARD et al., 2005). Esta droga foi estudada tanto no cenário pré-quimioterapia como pós-quimioterapia e mostrou ganho de sobrevida global significativo, com papel fundamental no tratamento dos pacientes refratários ao tratamento hormonal inicial (BONO, DE et al., 2011; RYAN et al., 2013).

Por fim a quimioterapia, quando indicada, é baseada em drogas da classe dos taxanos. Atualmente dispõe-se de aprovação para uso de docetaxel, em primeira linha, e cabazitaxel, em segunda linha, com base em ensaios clínicos que demonstraram ganho de sobrevida nos pacientes com doença metastática resistente à castração (BERTHOLD et al., 2008; BONO, DE et al., 2010).

2.1.6 Tratamento antiandrogênico

A testosterona é produzida principalmente pelos testículos, sob regulação do hormônio luteinizante. Cerca de 60% permanece fortemente ligada à globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG), 38% ligada de maneira fraca à albumina

e 2% na forma livre. Consequentemente, não somente alterações na secreção de testosterona, mas também alterações na concentração do SHBG podem conduzir a variações nos níveis circulantes dos hormônios biodisponíveis.

O crescimento do adenocarcinoma de próstata é estimulado pela testosterona e a redução de seus níveis séricos pode levar à morte de células neoplásicas hormônio-sensíveis. Desde a publicação inicial de Charles Huggins em 1941 sobre a descoberta deste mecanismo, que lhe rendeu o Prêmio Nobel de Medicina, o TAA é uma importante ferramenta de controle da doença.

O objetivo principal do TAA é o bloqueio da testosterona em suas diferentes etapas de síntese ou atuação. Pode ser realizado através do uso de antiandrógenos que inibem os efeitos biológicos dos andrógenos nos receptores celulares que captam testosterona, tratamento conhecido como bloqueio hormonal periférico. Ou através da orquiectomia bilateral (castração cirúrgica) ou da terapia com análogos ou antagonistas do LHRH (castração medicamentosa). Quando a castração é associada ao uso de antiandrógenos de atuação periférica, denomina-se esta modalidade terapêutica de bloqueio combinado.

Inicialmente utilizado para pacientes com tumores metastáticos, nos últimos anos, a aplicação do TAA tem sido cada vez mais ampliada (DENMEADE; ISAACS, 2002). É considerado atualmente o tratamento padrão, quando associado à radioterapia, das neoplasias de próstata de alto risco ou localmente avançadas, com base em ensaios clínicos randomizados que mostraram ganho de sobrevida no grupo com duplo tratamento em relação à radioterapia isolada (HORWITZ et al., 2008; WIDMARK et al., 2009; BOLLA et al., 2009). Também são utilizados com o objetivo de reduzir o volume prostático para planejamento de braquiterapia ou nos casos de elevação do PSA após tratamento definitivo, ou seja, recidiva apenas bioquímica.

2.2 Aterosclerose

Apesar dos avanços médicos recentes tanto na área diagnóstica, intervencionista e terapêutica, a doença aterosclerótica é atualmente uma das causas mais importantes de morte tanto nos países em desenvolvimento como nos desenvolvidos (ROGER et al., 2012; CELERMAJER et al., 2012). A grande maioria

dos infartos agudos do miocárdio (75%) decorre em consequência a uma ruptura da placa aterosclerótica, e têm maior incidência em homens na quinta década de vida (ARBUSTINI et al., 1999).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que permanece assintomática por décadas e ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre (ROSS, 1999). Os fatores de risco de maior importância são a história familiar, dislipidemia, DM, tabagismo e hipertensão arterial sistêmica (BURKE et al., 2002).

A agressão ao endotélio vascular promovida por estes fatores tem como consequência a disfunção endotelial e o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a intimidade da parede arterial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial e se diferenciam em macrófagos, que repletos de lipídeos são chamados de células espumosas. Uma vez ativados, os macrófagos são, em grande parte, responsáveis pela progressão da placa aterosclerótica mediante a secreção de enzimas, que degradam o colágeno e outros componentes teciduais, e de citocinas, que amplificam a inflamação (XAVIER, H T et al., 2013).

Um consequente evento da progressão da placa aterosclerótica é a trombose, que pode ocorrer de três formas diferentes: ruptura, erosão e nódulo calcificado. Ruptura de placa fibrosa é definida pela fratura da capa sobreposta ao trombo e em continuidade com o núcleo necrótico subjacente. Erosão é definida quando o seccionamento do trombo não mostra comunicação com um núcleo necrótico ou íntima profunda; o endotélio está ausente, e o trombo encontra-se sobre um substrato primário da placa composto por células musculares lisas e proteoglicanos. Nódulos calcificados são caracterizados por porções calcificadas, densas e salientes no espaço luminal e representam a morfologia menos frequente associada à trombose luminal (VIRMANI et al., 2000).

2.2.1 Estratificação de risco

Como a maioria dos desfechos cardiovasculares fatais está ligada à aterosclerose, identificar pacientes assintomáticos com risco alto para DCV é de

fundamental importância para a prevenção de complicações cardiovasculares e para a saúde pública (FROSTEGÅRD, 2013). Dentre as ferramentas mais utilizadas para esta finalidade está o escore de risco de Framingham (ERF), desenvolvido com base em um estudo populacional, iniciado em 1948 na cidade de Framingham, Massachusetts, EUA. Embora tenha sua origem em uma população americana predominantemente branca, é a ferramenta indicada pela Diretriz Brasileira de Dislipidemia (XAVIER, H. T. et al., 2013). Ela mede em pacientes não diabéticos o risco para angina, infarto do miocárdio ou morte por doença cardíaca em 10 anos, com base na idade, valores de colesterol, história de HAS e tabagismo. O risco é considerado baixo quando o escore é inferior a 10%, intermediário quando está entre 10% e 20% e alto quando é superior a 20%.

Para os indivíduos identificados pelo ERF como portadores de risco baixo ou intermediário, a Sociedade Brasileira de Cardiologia orienta a análise dos chamados fatores agravantes, para aperfeiçoar a acurácia do ERF (Tabela 6). A presença de um ou mais desses fatores leva o indivíduo à categoria de risco imediatamente superior (XAVIER, H. T. et al., 2013).

Tabela 6: Fatores agravantes de risco cardiovascular.

FATORES AGRAVANTES DE RISCO

1. História familiar de doença coronária prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos)
 2. Síndrome metabólica
 3. Micro ou macroalbuminúria (>30 µg/min)
 4. Hipertrofia ventricular esquerda
 5. Insuficiência renal crônica (creatinina ≥1,5 mg/dL ou clearance de creatinina < 60 mL/min)
 6. Proteína C reativa >3 mg/L (na ausência de etiologia não aterosclerótica)
 7. Exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica
 8. Escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo
 9. Espessamento de carótida máximo > 1 mm
 10. Índice tornozelo braquial < 0,9
-

Adaptado de (XAVIER, H. T. et al., 2013).

2.2.2 Hipoandrogenismo e fatores de risco para aterosclerose

Embora se proponha que a testosterona exerça papel protetor vascular, é mais recente o conhecimento de que o hipoandrogenismo pode representar mais um fator de risco cardiovascular (JONES, 2010). O hipoandrogenismo masculino é um fator de risco para a síndrome metabólica (SM) e para o DM, estando associado independentemente com os componentes desta síndrome, como a obesidade visceral, resistência à insulina, hiperglicemia, HAS e dislipidemia (ULLAH et al., 2011). E ainda estudos que analisaram a reposição de testosterona mostraram, em curto tempo, redução da circunferência abdominal, dos níveis séricos de colesterol e de citocinas inflamatórias, aumento da sensibilidade à insulina e melhora dos níveis glicêmicos (YASSIN et al., 2014).

A prevalência do hipogonadismo é desconhecida, no entanto sabe-se que os níveis séricos de testosterona reduzem nos homens cerca de 1,0%, enquanto os níveis de SHBG aumentam 1,2% anualmente após os 40 anos (SVARTBERG et al., 2003; KAZI et al., 2007). Por sua vez, níveis baixos de SHBG, proteína sintetizada principalmente pelo fígado, estão mais fortemente associados à SM e à resistência à insulina, que níveis séricos baixos de testosterona em homens idosos (CHUBB et al., 2008; SÁ, DE et al., 2014). Vários mecanismos podem estar implicados na redução dos níveis sérios de testosterona, por exemplo, tumores hipofisários, trauma testicular, menor resposta do testículo ao estímulo gonadotrófico devido à idade, hipercortisolismo ligado a distúrbios do sono com redução de LH e FSH, xenoestrógenos e opiodes, que podem suprimir o eixo gonadal (VELDHUIS, 2008; MERZA, 2010). O conhecimento mais aprofundado deste tema é de fundamental importância na atualidade em decorrência da maior longevidade da população.

Corona et al. (2011) observaram, através de uma metanálise, forte relação entre baixos níveis séricos de testosterona e SM ($r = -0,271$; $p < 0,05$), quando ajustada pela idade e índice de massa corpórea. Como se vê na tabela 7, existem diversos critérios para definição de SM, como o da Federação Internacional de Diabetes (IFD), da OMS e do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), que é a classificação recomendada pela Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (BRANDÃO et al., 2005). Por sua vez, a SM está associada à doença cardiovascular, aumentando a

mortalidade geral em 50% e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes (LAKKA et al., 2002; HU et al., 2004).

O metabolismo lipídico pode ser afetado pela deficiência de testosterona, com redução dos níveis de HDL-c, por exemplo (HROMADOVÁ et al., 1991). Além disso, foi descrita relação inversa entre níveis séricos de testosterona e espessura íntima-média carotídea (MULLER et al., 2004).

Tabela 7: Critérios diagnósticos de síndrome metabólica.

Critérios para SM	NCEP-ATP III	IDF	OMS
Número de critérios necessários	3 ou mais	Obesidade central e outros 2	DM ou tolerância diminuída à glicose e outros 2 fatores
Glicemia de jejum	≥110 mg/dL ou DM	>100 mg/dL ou DM	≥110 mg/dL ou 2 glicemias 2 horas após glicose ≥140 mg/dL ou DM
Pressão arterial	≥130/85 mmHg ou tratamento para HAS	≥130/85 mmHg ou tratamento para HAS	≥140/90 mmHg ou tratamento para HAS
Dislipidemia	TG ≥150 mg/dL e HDL-c <40 mg/dL	TG ≥150 mg/dL ou HDL-c <40 mg/dL	TG ≥150 mg/dL ou HDL-c <35 mg/dL
Obesidade	Obesidade central (circunferência da cintura ≥102 cm)	Obesidade central (circunferência da cintura ≥94 cm)	IMC ≥30 Kg/m ² ou relação cintura-quadril >0,9

DM = Diabetes mellitus; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; HDL-c = Colesterol de lipoproteínas de alta densidade; IDF = Federação Internacional de Diabetes; IMC = Índice de massa corporal; NCEP-ATP III = *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*; OMS = Organização Mundial da Saúde; SM = Síndrome metabólica; TG = Triglicerídeos.

2.2.3 Espessura íntima-média carotídea

A camada íntima dos vasos sanguíneos é definida como a porção que se estende desde (e incluindo) a superfície endotelial em contato com o lúmen até a lâmina elástica da camada média (STARY et al., 1992).

As carótidas se tornaram as artérias de escolha para se medir a espessura íntima-média (EIM), devido à localização, pequena mobilidade e relação entre seus achados e os encontrados nas coronárias (COSKUN et al., 2009).

A EIM pode variar com a idade e o sexo. Um estudo com 1.257 indivíduos finlandeses do sexo masculino entre 40 e 60 anos, mostrou que a EIMC média variou de 0,73 ($\pm 0,26$) mm a 1,15 ($\pm 0,49$) mm entre os grupos de menor e maior idade, respectivamente, sendo os valores crescentes de acordo com a faixa etária (SALONEN; SALONEN, 1991).

Diversos estudos têm demonstrado associação independente entre espessura íntima-média carotídea (EIMC) e incidência de doenças cerebrovascular e coronariana, tornando-a uma ferramenta valiosa, de baixa morbidade e baixo custo na avaliação da aterosclerose e do risco cardiovascular (O'LEARY et al., 1996; HODIS et al., 1996; CHAMBLESS et al., 2000; POLAK et al., 2011).

O estudo ARIC com 13.145 pacientes (43% homens), com acompanhamento por 10 anos, demonstrou que acrescentar dados sobre a EIMC aos fatores de risco tradicionais para doença coronariana modificou a classificação de risco do paciente em 23% dos casos (NAMBI et al., 2010).

Já o estudo conduzido por Polak et al (2011), apesar de um número menor de paciente e acompanhamento por 7,2 anos, concluiu que tanto a espessura máxima da íntima-média da carótida interna (HR = 1,21; IC 95% 1,13–1,29), quanto a espessura média da íntima-média da carótida comum (HR = 1,13; IC 95% 1,02–1,24) relacionavam-se com desfechos cardiovasculares e poderiam acrescentar dados ao escore de risco de Framingham, ferramenta mais utilizada para avaliação do risco cardiovascular.

2.2.4 Ultrassonografia doppler

A avaliação da EIMC através da ultrassonografia apareceu como um dos instrumentos mais importantes no diagnóstico da aterosclerose subclínica na década de 1990 (GROOT, DE et al., 2008). À ultrassonografia reconhece-se as camadas íntima e média pelo espaço compreendido entre duas linhas: uma entre a interface da luz arterial e a camada íntima, e outra entre a camada média e a adventícia (TORRES et al., 2007).

Os aparelhos modernos permitem uma visualização muito clara das interfaces íntima/lúmen e média/adventícia. Além disso, o advento de protocolos automáticos de medida da camada íntima-média reduziu muito a variabilidade inter e intra-observador e Srámek et al. (2000) demonstraram que este método de imagem é altamente reprodutível com coeficiente de variação de 5,6%.

Outros métodos diagnósticos estão em constante desenvolvimento como a ultrassonografia intravascular, a ângio-tomografia e a ressonância magnética. Porém a ultrassonografia intravascular envolve maiores riscos, a ângio-tomografia expõe os pacientes a radiação e contrastes e a ressonância magnética é um exame de longa duração. Além disso, estes métodos têm custos mais elevados que a ultrassonografia e demandam mais treinamento para serem executados.

2.2.5 Tratamento antiandrogênico e risco cardiovascular

As principais formas de TAA são a orquiectomia bilateral ou o uso de substâncias sintéticas como agonistas do LHRH, seus antagonistas ou antiandrógenos periféricos, que bloqueiam a ligação do andrógeno ao receptor.

Apesar de importante ferramenta terapêutica, o TAA traz uma série de efeitos adversos, de mecanismos não totalmente entendidos. Seu uso está relacionado a aumento da incidência de osteoporose, obesidade, resistência à insulina, DM, dislipidemia e DCV, o que levou um dos principais órgãos reguladores mundiais, o *Food and Drug Administration*, nos EUA em 2011, a recomendar a inclusão de um alerta na bula destes medicamentos (FDA, 2011).

O TAA com agonista LHRH aumentou o risco de novos casos de DM em 44% ($p < 0,001$), doença arterial coronariana em 16% ($p < 0,001$) e infarto agudo do miocárdio em 11% ($p = 0,03$) (KEATING et al., 2006, 2010). Vários mecanismos podem contribuir para os maiores riscos de DM e DCV, como redução da massa magra e aumento da massa gorda corporal, redução da sensibilidade à insulina e aumento dos níveis de colesterol. Em recente publicação de dados de uma coorte com mais de cinco mil homens com CP tratados com braquiterapia, chegou-se à conclusão que o TAA aumentou a mortalidade geral (por todas as causas, incluindo as não relacionadas diretamente ao câncer) em 27% (HR= 1,27; IC 95% 1,07–1,51;

$p < 0,01$) nos pacientes com tumores de baixo risco, mesmo quando tratados por um tempo médio de quatro meses (NANDA et al., 2014). A maior parte das alterações observadas na composição corporal de gordura e na dosagem sérica dos lipídios já está presente a partir do terceiro meses de tratamento (SMITH et al., 2002; HASEEN et al., 2010).

Porém diferentemente da SM clássica, o TAA aumenta preferencialmente a gordura subcutânea e não a visceral, aumenta os níveis séricos de HDL-c, ao invés de reduzi-los, e não altera os valores pressóricos arteriais ou a relação cintura-quadril (SMITH et al., 2002, 2008). Além disso, os pacientes com SM clássica apresentam, na maior parte das vezes, baixos níveis de adiponectina e níveis elevados de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) (BRAGA-BASARIA et al., 2006). Esses dados encontram-se resumidos na tabela 8. Deste modo, acredita-se que as alterações apresentadas pelos pacientes em TAA são parcialmente distintas da SM clássica, contudo com mecanismos fisio-patológicos ainda não totalmente esclarecidos.

Tabela 8: Principais diferenças entre síndrome metabólica clássica e alterações metabólicas promovidas pelo tratamento antiandrogênico.

Síndrome Metabólica	Alteração Metabólica – TAA
Aumento da circunferência abdominal	Aumento da circunferência abdominal
Aumento dos triglicerídeos	Aumento dos triglicerídeos
Redução do HDL-c	Aumento do HDL-c
Aumento da PA	Sem diferença na PA
Aumento da glicemia	Aumento da glicemia
Aumento da PCR	Sem alteração de PCR
Redução da adiponectina	Aumento da adiponectina

HDL-c = Colesterol de lipoproteínas de alta densidade; PA = Pressão arterial sistêmica; PCR = Proteína C reativa; TAA = Terapia antiandrogênica. Adaptado de SMITH et al., 2008 e ALBERTI et al., 2009.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar a espessura íntima-média carotídea em pacientes portadores de câncer de próstata.

3.2 Específicos

Verificar a presença de placas nas artérias carótidas;

Relacionar a presença de placas carotídeas à duração do TAA;

Verificar a relação entre a espessura íntima-média carotídea e os fatores de risco de doença cardiovascular.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O projeto foi encaminhado ao Núcleo de Educação Permanente (NEP) do HUSE para avaliação e aprovação, e posteriormente foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP/UFS). Após autorização do CEP/UFS, foram solicitadas anuências do LAC/HU e da UMG/UFS. A pesquisa somente foi iniciada após a aprovação pelo CEP/UFS, sob o número 333.394/2013 (ANEXO A).

Todos os pacientes envolvidos foram informados dos objetivos da pesquisa. Os participantes da pesquisa preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo assegurado no mesmo o direito a esclarecimentos e ao anonimato, conforme assegura a Resolução nº 4666/2012 do Conselho Nacional de Saúde (APÊNDICE A). As informações coletadas somente foram utilizadas para fins da pesquisa.

4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, sob abordagem quantitativa e com amostragem por conveniência.

4.3 Local da pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida no Ambulatório de Oncologia do Hospital Governador João Alves Filho (HUSE) e no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS). O HUSE é uma entidade pública estadual, que atende a população não só de Sergipe, mas de estados circunvizinhos. Possui atendimento especializado em diversas áreas clínicas e cirúrgicas, fazendo parte da rede de atenção oncológica nacional e classificada pelo Ministério da Saúde como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON. É

referência regional para tratamento do câncer, com média mensal de atendimento de aproximadamente 550 pacientes em quimioterapia e 80 em radioterapia. O HU/UFS é um Hospital Geral de ensino universitário e também está localizado em Aracaju, no bairro Santo Antônio. Nesta unidade contou-se com a colaboração do Laboratório de Análises Clínicas (LAC/HU) e da Unidade de Métodos Gráficos (UMG/HU).

4.4 Seleção da amostra

4.4.1 Amostra

A amostra inicial foi constituída por 70 pacientes adultos do sexo masculino atendidos no Ambulatório de Oncologia do HUSE, no período de julho de 2013 a novembro de 2013, com diagnóstico confirmado de CP, e que estivessem em tratamento antiandrogênico há pelo menos três meses. Cinco pacientes foram excluídos, pois não realizaram todas as etapas da pesquisa. Os pacientes foram pareados por idade, comorbidades, tipo de tratamento, duração e estágio da neoplasia. A amostragem foi aleatória.

4.4.2 Critérios de inclusão

Pacientes portadores de neoplasia maligna de próstata tipo adenocarcinoma, confirmada por anátomo-patológico, com idade igual ou maior que 18 anos, em tratamento antiandrogênico há pelo menos três meses e que estivessem de acordo em participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

4.4.3 Critérios de exclusão

Pacientes com história de outras neoplasias pregressas, exceto câncer de pele não melanoma, e que não tivessem capacidade de comunicação.

4.4.4 Cálculo do tamanho da amostra

Para o cálculo do volume da amostra utilizou-se o teste de estimação de uma média, aplicável a variáveis contínuas (BOLFARINE; BUSSAB, 1994). Foi considerado o desvio padrão de 0,34 mm e o erro máximo da estimativa de 0,08 mm para a variável espessura íntima-média carotídea (MÄKINEN et al., 2005). Assumindo um nível de significância de 5%, o tamanho da amostra calculado foi de 69 pacientes, porém 70 pacientes foram entrevistados.

4.5 Procedimento para coleta de dados

A fim de se obter dados para a realização deste estudo, optou-se pela utilização de um instrumento de coleta aplicado sob a técnica de entrevista individual padronizada no período de julho a novembro de 2013.

Os pacientes foram abordados antes ou após as consultas médicas no ambulatório de oncologia do HUSE e convidados a participar da pesquisa. Durante o preenchimento dos formulários, os pacientes foram esclarecidos sobre possíveis dúvidas quanto ao significado das perguntas.

As entrevistas foram realizadas pelo pesquisador, utilizando formulário próprio (APÊNDICE B) com duração de aproximadamente 30 minutos. Nesta etapa também foram realizadas as medidas antropométricas dos pacientes. Outras informações clínicas dos pacientes foram extraídas do prontuário.

Foi realizada uma medida da pressão arterial no braço direito e no esquerdo, em milímetros de mercúrio (mmHg), com o paciente sentado há pelo menos cinco minutos com o uso de esfigmomanômetro automático braquial OMRON HEM-710INT (Omron Healthcare, Inc., 2010, Japão) validado pela Sociedade Europeia de Hipertensão Arterial (COLEMAN et al., 2005). A circunferência da cintura foi medida em centímetros com auxílio de uma fita métrica inelástica, com o paciente em ortostase, com os braços estendidos ao longo do tronco, no ponto médio da distância entre a crista ilíaca superior e o rebordo costal inferior. A circunferência do quadril foi medida na área de maior protuberância glútea. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado entre a razão do peso em Kg e a altura em centímetros ao quadrado. O peso foi obtido utilizando balança com carga máxima de 150 Kg e

uma precisão de 100 g (Welmy, Brasil). A altura foi obtida utilizando régua vertical acoplada à balança e graduada em centímetros. Os pacientes foram pesados e medidos em pé, descalços e com vestimentas leves.

Após a entrevista, os pacientes foram agendados e receberam as orientações necessárias para a realização das duas etapas seguintes do estudo, que consistiam na coleta de exames laboratoriais e na realização da ultrassonografia doppler de carótidas.

4.6 Instrumentos de coleta de dados

Foram utilizados três instrumentos para a coleta dos dados. O primeiro, chamado de Instrumento de Coleta de Dados I, é um questionário de entrevista semi-estruturada com perguntas abertas e fechadas, para coletar os dados dos pacientes como: data de nascimento, naturalidade, profissão, raça, escolaridade, diagnóstico anátomo-patológico, medidas antropométricas, pressão arterial sistêmica, *performance status*, tabagismo, medicamentos em uso e histórico pessoal de acidente vascular encefálico ou acidente isquêmico transitório (APÊNDICE B). Dados como estadiamento, metástases, tratamentos recebidos para o CP e duração foram coletados do prontuário. No instrumento II foram registrados os resultados dos exames laboratoriais (APÊNDICE C). No instrumento III foram registrados os achados dos exames de ultrassonografia doppler das artérias carótidas (APÊNDICE D).

4.7 Exames laboratoriais

4.7.1 Coleta

As amostras de sangue foram coletadas no ambulatório de oncologia do HUSE durante as manhãs no horário de 7 h as 8 h. A data da coleta era previamente agendada com os pacientes durante a entrevista, quando foram instruídos a realizar jejum de 12 h a 14 h, evitar ingestão de bebidas alcoólicas e atividades físicas vigorosas nas 72 h e 24 h que antecederiam a coleta do sangue, respectivamente

(SPOSITO et al., 2007). Foram agendados até dez pacientes por manhã. Foi coletado de cada participante da pesquisa sangue para dosagens bioquímicas (colesterol total, HDL-c, LDL-c, TG, creatinina e glicemia), imunológicas (PSA total e PCR) e hormonais (SHBG e testosterona total), em tubo seco com gel. As amostras, identificadas, foram centrifugadas no laboratório do HUSE, em até trinta minutos após a coleta do sangue. Assim que se concluía a coleta, identificação e centrifugação, as amostras foram transportadas do laboratório do HUSE para o LAC/HU em caixa térmica refrigerada com gelo seco para análise. Posteriormente as amostras foram descartadas.

4.7.2 Dados laboratoriais

As dosagens do colesterol total, triglicérides, HDL-c, creatinina e glicemia foram realizadas no setor de bioquímica do LAC/HU, no equipamento Lab Max 560 (Labtest, Brasil).

A dosagem do colesterol total e dos TG foi feita por reação de ponto final enzimático-Trinder. O HDL-c foi determinado por método acelerador-detergente seletivo e a glicemia, através de método cinético GOD-Trinder. Considerou-se como referência para níveis ideais para colesterol total valores até 200 mg/dL, TG até 150 mg/dL, HDL-c acima de 40 mg/dL, creatinina até 1,5 mg/dL e glicemia menor que 126 mg/dL. O LDL-c foi estimado pela fórmula de Friedewald: $LDL-c = CT - HDL-c - (TG/5)$, para as amostras que tiveram resultado de triglicérides < 400 mg/dL.

Os exames de testosterona total e SHBG foram realizados no equipamento Immulite 2000 (Siemens, Alemanha) pelo método de imuno-quimioluminescência. Os valores de referência definidos pelo fabricante são respectivamente: 129 ng/dL a 767 ng/dL e 10 nmol/L a 57 nmol/L. Para a testosterona total, o valor mínimo de detecção é a partir de 20 ng/dL.

A dosagem do PSA total foi feita através de imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência no equipamento Architect Plus i1000SR (Abbott, EUA). O kit fornecido por esta empresa para dosagem do PSA tem sensibilidade a partir de 0,008 ng/mL. E a PCR-quantitativa foi dosada no aparelho Miura One (I.S.E. Group, Itália) através de imunoensaio turbidimétrico.

4.8 Cálculo do escore de risco de Framingham

Através de uma ferramenta disponível no sítio eletrônico do Instituto Nacional de Saúde dos EUA, calculou-se o risco absoluto de se desenvolver doença cardiovascular em 10 anos com o uso do ERF a partir da idade, pressão arterial sistêmica, tabagismo, níveis de colesterol total e HDL-c (NIH, 2014). Os indivíduos foram classificados em alto risco (maior que 20%), risco intermediário (entre 10% e 20%) e baixo risco (inferior a 10%).

4.9 Ultrassonografia doppler

Os pacientes foram submetidos ao exame de ultrassonografia doppler de carótidas no HU/UFS pelo mesmo médico operador, em aparelho de ultrassonografia modelo Logiq P6 (GE Healthcare, EUA) equipado com transdutor de feixe linear multifrequência de 10,0 MHz. O exame foi realizado com o paciente em posição supina com a cabeça levemente estendida. Realizou-se uma exploração longitudinal nos planos anteroposterior e coronal da artéria carótida direita e repetiu-se, a seguir, o procedimento na artéria esquerda, sempre a partir da fossa supraclavicular, lateral ao músculo esternocleidomastoideo, fazendo uma varredura em direção ao ângulo da mandíbula. Foram realizadas três medidas da EIMC, em milímetros, nas paredes posteriores de ambas as artérias, entre a porção imediatamente proximal ao bulbo e distalmente em até 1,0 centímetro. Foi obtida uma média das três medidas aferidas da EIMC de cada carótida e considerado o maior valor para análise, critério semelhante utilizado por Seçil et al. (2005) e Casella et al. (2008). Além disso, as carótidas foram examinadas em múltiplas projeções a fim de se identificar placas, definidas como uma alteração focal que se projeta para a luz arterial em pelo menos 0,5 mm ou 50% do valor adjacente da EIMC, ou uma medida da EIMC > 1,5 mm (TOUBOUL et al., 2012).

4.10 Plano de análise dos resultados

Foram considerados como tabagistas os pacientes que se declararam fumantes ou que abandonaram o vício há menos de um mês. Definiu-se como hipertensos os pacientes com pressão arterial sistólica maior ou igual a 150 mmHg ou diastólica maior ou igual a 90 mmHg (JAMES et al., 2014). Foram considerados obesos, os pacientes com IMC maior ou igual a 30 kg/m² e portadores de sobrepeso, aqueles com IMC maior ou igual a 25 kg/m² e menor que 30 kg/m².

Para se avaliar o impacto da CP sobre as atividades diárias exercidas pelo paciente, foi utilizada a escala de *performance status* de Karnofsky, que classifica os pacientes de 0 a 100, onde 100 corresponde à ausência de queixas e 0 à morte.

Definiu-se como hipercolesterolemia, quando fossem detectados níveis de LDL-c maiores ou iguais a 160 mg/dL. Considerou-se hipertrigliceridemia, os resultados maiores ou iguais a 150 mg/dL. E o HDL-c era considerado baixo, nos pacientes com resultados inferiores a 40 mg/dL. Os pacientes foram classificados como diabéticos caso estivessem em uso de insulina ou hipoglicemiante oral, ou caso a glicemia de jejum fosse maior ou igual a 126 mg/dL (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). A PCR foi considerada elevada quando era superior a 3 mg/L. Os resultados superiores a 10 mg/dL foram excluídos, devido a baixa relação com eventos cardiovasculares (PEARSON et al., 2003). Define-se como níveis adequados de castração, os pacientes com testosterona total sérica menor que 50 ng/dL, conforme emprego na prática clínica (PERACHINO et al., 2010).

Os dados foram inseridos em uma base de dados do programa Excel 2011 e foram submetidos a tratamento estatístico organizado com o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20 demo. O intervalo de confiança foi de 0,05 para erro α e os testes bicaudais. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão e aplicou-se o teste t de Student. Para as variáveis categóricas foram utilizados valores relativos e absolutos. E para se verificar a hipótese de relação entre placas carotídeas e as variáveis categóricas, aplicou-se o teste do qui ao quadrado.

5 RESULTADOS

Participaram do estudo 70 pacientes. Destes, cinco (7%) foram excluídos por não terem comparecido à coleta de exames laboratoriais ou ao exame de ultrassonografia doppler de carótidas. A média da idade foi de 73,9 ($\pm 9,4$) anos, variando de 48 a 94 anos. Sobre a raça, observou-se maior proporção de homens não brancos, 39 (60%). Neste estudo, 91% dos participantes foram classificados como não tabagista. Sobre o IMC e a RCQ, 63% e 95% dos pacientes, respectivamente, encontravam-se com valores acima da normalidade (Tabela 9).

Na tabela 10, estão distribuídas as principais características sobre o CP dos pacientes de nossa amostra. Quanto ao estágio, aproximadamente metade dos pacientes apresentavam neoplasia diagnosticada em estágios avançados (III e IV). Durante a coleta de dados, havia confirmação de metástases à distância em 19 pacientes, sendo 95% para ossos. Três pacientes apresentavam metástases em múltiplos órgãos. A respeito do grau de diferenciação celular, dado pelo escore de Gleason, 25 (38%) pacientes tinham diagnóstico de doença de alto grau. Outro fator prognóstico, a dosagem do PSA ao diagnóstico, encontrava-se acima de 20 ng/mL na maioria dos pacientes (63%) e variou de 3,1 ng/mL a 3475,0 ng/mL. Sobre os tratamentos realizados, 15% foram submetidos a cirurgia (prostatectomia) e 28%, a RT. Todos os pacientes estavam sob castração, fosse ela cirúrgica (orquiectomia) ou medicamentosa (bloqueio hormonal central). Além disso, 34% recebiam também bloqueio androgênico periférico associado ao bloqueio central. Por sua vez, quanto à duração do TAA, os pacientes encontravam-se em média há 34,8 ($\pm 31,5$) meses sob tratamento, variando de 3 a 143 meses.

Os resultados laboratoriais demonstraram alteração na glicemia de jejum, com valores maiores ou iguais a 126 mg/dL em 8% dos pacientes. Quanto às frações do colesterol, observamos que 26% e 65% dos pacientes apresentavam valores anormais para o LDL-c e o HDL-c. E os TG estavam normais em 31 (48%) pacientes. Verificamos ainda que a maioria da amostra (74%) encontravam-se com níveis séricos de testosterona total menor ou igual a 50 ng/dL. A espessura média da íntima-média carotídea nos pacientes sem placas foi de 1,24 ($\pm 0,18$) mm (Tabela 11).

Tabela 9: Características gerais da amostra.

Características		
Idade (anos)		
n		65
	≤65	15 (23%)
	66-75	19 (29%)
	76-85	24 (37%)
	>85	7 (11%)
	Média (DP)	73,9 (±9,4)
	Amplitude	48–94
Raça		
n		65
	Branca	26 (40%)
	Não branca	39 (60%)
PS (Karnofsky)		
n		65
	100%-80%	58 (90%)
	70%-50%	7 (11%)
Tabagismo		
n		65
	Não	59 (91%)
	Sim	6 (9%)
IMC (Kg/m²)		
n		65
	Normal	24 (37%)
	Sobrepeso	30 (46%)
	Obesidade	11 (17%)
RCQ		
n		65
	>0,9	62 (95%)
	≤0,9	3 (5%)
HAS		
n		65
	Não	28 (43%)
	Sim	37 (57%)
ERF		
n		53
	Risco intermediário	14 (26%)
	Alto risco	39 (74%)

DP = Desvio-padrão; ERF = Escore de risco de Framingham; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; IMC = Índice de massa corporal; PS = *Performance status*; RCQ = Relação cintura quadril.

Tabela 10: Características da amostra relacionadas ao câncer de próstata.

Características		
Estágio (TNM)		
n		65
	II	35 (54%)
	III	10 (15%)
	IV	20 (31%)
Metástases à distância		
n		19
	Ossos	18 (95%)
	Pulmão	2 (10%)
	Fígado	1 (5%)
Escore de Gleason		
n		65
	<7	15 (23%)
	7	25 (38,5%)
	>7	25 (38,5%)
PSA inicial (ng/mL)		
n		65
	>20	41 (63%)
	Média (DP)	177,5 (537,3)
	Amplitude	3,1–3475,0
Tratamentos oncológicos		
n		65
	Cirurgia radical	10 (15%)
	Radioterapia	18 (28%)
	Orquiectomia	9 (14%)
	Bloqueio central	58 (89%)
	Bloqueio periférico	22 (34%)
Tempo em TAA (meses)		
n		65
	3-17	27 (41%)
	18-36	17 (26%)
	>36	21 (32%)
	Média (DP)	34,8 (31,5)
	Amplitude	3–143

DP = Desvio-padrão; PSA = Antígeno prostático específico; TAA = Tratamento antiandrogênico.

Tabela 11: Principais resultados dos exames complementares.

Resultados		
Glicemia (mg/dL)		
n		65
	≥126	5 (8%)
	<126	60 (92%)
LDL-c (mg/dL)		
n		65
	≥160	17 (26%)
	<160	48 (74%)
HDL-c (mg/dL)		
n		65
	≤40	42 (65%)
	>40	23 (35%)
TG (mg/dL)		
n		65
	≥150	31 (48%)
	<150	34 (52%)
Testosterona (ng/dL)		
n		65
	≤50	48 (74%)
	>50	17 (26%)
EIMC (mm)		
n		26
	Média (DP)	1,24 (0,18)
	Amplitude	0,76–1,50

DP = Desvio-padrão; EIMC = Espessura íntima média carotídea; HDL-c = Colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c = Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TG = Triglicerídeos.

Na tabela 12 observa-se a distribuição de variáveis da amostra de acordo com a presença ou ausência de placa carotídea. Foi encontrada significância estatística com relação à idade, à pressão arterial diastólica e ao IMC, com $p=0,002$; $p=0,015$ e $p=0,007$, respectivamente. As outras variáveis não mostraram significância estatística quanto à presença ou ausência de espessamento médio-intimal carotídeo.

Destaca-se na tabela 13 significância estatística entre a de placa e os valores encontrados na análise sérica de SHBG e PCR quantitativa, com $p=0,033$ e $p=0,011$, respectivamente.

Com relação a outras patologias, cinco pacientes (8%) relataram episódio anterior de acidente vascular encefálico (AVE) ou acidente isquêmico transitório. A

maioria dos pacientes, 83% e 92%, era natural e residente no Estado de Sergipe, respectivamente. Faziam uso de algum hipoglicemiante ou hipolipemiante, 14% e 15%, respectivamente. Apesar de 52% dos pacientes referirem uso de anti-hipertensivo, 57% encontravam-se com níveis pressóricos elevados (Tabela 14).

Tabela 12: Distribuição da amostra conforme presença de placa carotídea.

	n	Média	EP	DP	IC95%		Valor p
					Mínimo	Máximo	
Idade							
Sim	39	78,23	1,58	8,04	74,98	81,48	0,002
Não	26	71,05	1,48	9,25	68,05	74,05	
	65	73,92	1,17	9,41	71,59	76,26	
Gleason							
Sim	39	7,28	0,18	1,12	6,92	7,65	0,710
Não	26	7,38	0,20	1,02	6,97	7,80	
	65	7,32	0,13	1,08	7,06	7,59	
PSA inicial							
Sim	39	254,35	109,12	681,47	33,44	475,25	0,160
Não	26	62,28	19,87	101,31	21,36	103,20	
	65	177,52	66,65	537,34	44,37	310,67	
PA diastólica							
Sim	37	88,62	2,78	16,91	82,98	94,26	0,015
Não	24	78,67	2,40	11,78	73,69	83,64	
	61	84,70	2,02	15,77	80,67	88,74	
IMC							
Sim	39	27,71	0,62	3,86	26,46	28,97	0,007
Não	26	25,03	0,73	3,70	23,53	26,52	
	65	26,64	0,50	4,00	25,65	27,63	
RCQ							
Sim	37	0,98	0,01	0,05	0,96	1,00	0,514
Não	24	0,97	0,01	0,05	0,95	0,99	
	61	0,98	0,01	0,05	0,97	0,99	

“Não” representa ausência de placa e “Sim” representa presença de placa. EP = Erro-padrão; DP = Desvio-padrão; IC95% = Intervalo de confiança a 95%; IMC = Índice de massa corpórea; PA = Pressão arterial; PSA = Antígeno prostático específico; RCQ = Relação cintura quadril.

Tabela 13. Distribuição dos exames laboratoriais conforme presença de placa carotídea.

	n	Média	EP	DP	IC95%		Valor p
					Mínimo	Máximo	
LDL-c							
Sim	38	134,32	6,39	39,39	121,37	147,26	0,857
Não	25	136,20	8,39	41,94	118,89	153,51	
	63	135,06	5,05	40,10	124,97	145,16	
HDL-c							
Sim	38	40,24	2,09	12,86	36,01	44,47	0,505
Não	25	42,40	2,40	11,99	37,45	47,35	
	63	41,10	1,57	12,47	37,95	44,24	
TG							
Sim	38	177,29	13,88	85,53	149,18	205,40	0,824
Não	25	171,60	23,35	116,76	123,40	219,80	
	63	175,03	12,38	98,24	150,29	199,77	
Glicemia							
Sim	38	97,79	2,30	14,18	93,13	102,45	0,251
Não	25	105,44	7,38	36,92	90,20	120,68	
	63	100,83	3,24	25,73	94,35	107,31	
Testosterona							
Sim	39	42,20	4,44	27,73	33,21	51,19	0,687
Não	26	47,38	14,21	72,47	18,11	76,65	
	65	44,27	6,22	50,15	31,85	56,70	
SHBG							
Sim	39	57,95	4,17	26,02	49,52	66,39	0,033
Não	26	72,88	5,62	28,65	61,31	84,46	
	65	63,93	3,46	27,88	57,02	70,83	
PCR							
Sim	39	1,37	0,28	1,39	0,80	1,94	0,011
Não	25	0,73	0,08	0,49	0,58	0,89	
	64	0,98	0,12	0,99	0,74	1,23	

“Não” representa ausência de placa e “Sim” representa presença de placa. EP = Erro-padrão; DP = Desvio-padrão; HDL-c = Colesterol de lipoproteínas de alta densidade; IC95% = Intervalo de confiança a 95%; LDL-c = Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; PCR = Proteína C reativa quantitativa; SHBG = Globulina transportadora de hormônio sexual; TG = Triglicerídeos.

Tabela 14: Relação entre placa carotídea e variáveis categóricas.

	Presença de placa		Ausência de placa		Total	Valor p
	n	%	n	%		
Reside em Sergipe						
Não	2	40%	3	60%	5	0,342
Sim	37	62%	23	38%	60	
Natural de Sergipe						
Não	5	45%	6	55%	11	0,280
Sim	34	63%	20	37%	54	
AVE e AIT						
Não	36	60%	24	40%	60	-
Sim	3	60%	2	40%	5	
Anti-hipertensivo						
Não	18	58%	13	42%	31	0,761
Sim	21	62%	13	38%	34	
Hipoglicemiante						
Não	33	59%	23	41%	56	0,660
Sim	6	67%	3	33%	9	
Hipolipemiante						
Não	32	58%	23	42%	55	0,483
Sim	7	70%	3	30%	10	
Orquiectomia						
Não	33	59%	23	41%	56	0,660
Sim	6	67%	3	33%	9	
Bloqueio central						
Não	4	57%	3	43%	7	0,870
Sim	35	60%	23	40%	58	
Bloqueio combinado						
Não	21	49%	22	51%	43	0,010
Sim	18	82%	4	18%	22	
TAA > 36 meses						
Não	29	66%	15	34%	44	0,159
Sim	10	48%	11	52%	21	
Total	39	60%	26	40%	65	

AIT = Acidente isquêmico transitório; AVE = Acidente vascular encefálico; TAA = Tratamento antiandrogênico.

Na tabela 14 observa-se que pacientes em uso de bloqueio hormonal combinado (castração e bloqueio periférico associados) apresentavam significativamente maior risco para placas carotídeas que os pacientes em bloqueio central exclusivo ($p=0,01$). As outras variáveis analisadas e mostradas nesta tabela não mostraram significância estatística.

6 DISCUSSÃO

O CP é a neoplasia de maior incidência no homem brasileiro, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, e a faixa etária mais acometida encontra-se a partir da sétima década de vida. No presente estudo foram analisados dados de 65 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, com média de idade de 73,9 anos. Dados semelhantes quanto à faixa etária foram observados na literatura, que coloca a idade como um dos principais fatores de risco para esta neoplasia (SAMAN et al., 2014).

Entre os pacientes avaliados houve predomínio de raças não brancas (60%). Thatai, Banerjee, Lai, & Vaishampayan (2004) demonstraram que a raça é um fator independente de pior prognóstico em pacientes com CP avançado. Além disso, observa-se na literatura que os pacientes de raça negra são diagnosticados mais tardiamente, o que alguns autores acreditam estar ligado a um contexto socioeconômico desfavorável (HOFFMAN et al., 2001). Em nosso estudo, foi visto que 46,2% dos pacientes apresentavam doença em estágio avançado (III e IV) e a maioria destes pacientes eram de raça negra, confirmando os achados citados anteriormente. Enquanto isso, a maior parte dos pacientes de raça branca tinham CP estágio II.

Ainda quanto ao estágio da neoplasia, observamos que 54%, 15% e 31% dos pacientes estavam em estágio II, III e IV respectivamente. Esta distribuição é divergente dos dados encontradas na literatura, na qual mais de 80% dos pacientes diagnosticados a partir do ano 2001 nos países desenvolvidos têm doença em estágio inicial (LI et al., 2012). Além de conferir menor probabilidade de cura, o diagnóstico em estágios mais avançados implica em maior exposição ao TAA.

A respeito do grau de diferenciação celular, definido pelo escore de Gleason, 38,6% dos pacientes apresentavam somatório maior ou igual a 8, que por si só, já os enquadraria em CP de alto risco. Este resultado está acima do encontrado nos levantamentos epidemiológicos, nos quais cerca de 16% dos pacientes apresentam tumores com escore de Gleason maior ou igual a 8 (SHAO et al., 2009). Por outro lado, este fato e o estadiamento podem ser explicados pela seleção de nossa amostra, que foi composta apenas por pacientes em TAA, tratamento utilizado

principalmente em pacientes com neoplasias de pior prognóstico. Além disso, houve um predomínio de pacientes de raça não branca, que, conforme Powell et al. (2010), têm neoplasias com escore de Gleason mais altos.

Quanto aos valores iniciais de PSA, ou seja, aqueles aferidos à época do diagnóstico, a média encontrada foi de 177,5 ng/mL. Destes, 41 (63%) apresentavam PSA maior que 20 ng/mL. Estes valores denotam que a maioria dos pacientes apresentavam CP de alto risco desde o diagnóstico e este pode ser um dos motivos de permanecerem em uso de TAA. Nos EUA, um levantamento epidemiológico recente encontrou que 12% dos pacientes apresentam PSA maior ou igual a 20 ng/mL ao diagnóstico (SHAO et al., 2009). Já numa população formada apenas por paciente recém-diagnosticados com CP metastático, o PSA médio foi de 46,4 ng/mL (YOSSEPOWITCH et al., 2007).

Acerca da presença de metástases, 19 (29%) pacientes apresentavam comprovação no momento da coleta dos dados, e 95% destes tinham-nas em ossos. Nossos achados estão em conformidade com a literatura que aponta o sítio ósseo como principal local de disseminação hematogênica à distância, ocorrendo em 90% dos casos (BUBENDORF et al., 2000).

Observamos que aproximadamente 10% dos pacientes estudados fumava ou haviam abandonado o vício há menos de um mês. O tabagismo é um fator bem estabelecido no aumento da mortalidade cardiovascular e está associado a todas as fases do processo de aterosclerose (AMBROSE; BARUA, 2004). Em homens fumantes com CP, Kenfield et al. (2011) observaram um aumento significativo na taxa de mortalidade por DCV e relacionada à neoplasia.

Sobre os dados antropométricos, a maioria dos pacientes (63%) estava com o IMC acima dos valores estabelecidos para a normalidade. É de amplo conhecimento na literatura que a obesidade, medida através do IMC, é um importante fator de risco para aterosclerose (RECIO-RODRIGUEZ et al., 2012). Além disso, pacientes obesos apresentam não só maior risco de DCV como também formas mais agressivas de CP, como observado em estudo que acompanhou 86.000 pacientes em rastreamento oncológico (ALLOTT et al., 2013; JIANG et al., 2013). Do mesmo modo, Seible et al. (2014) observaram que pacientes em TAA apresentam aumento significativo de peso já no primeiro ano de tratamento.

Outra importante maneira de aferir o risco cardiovascular é a relação cintura quadril (RCQ), considerada pela OMS como fator de risco para DCV, quando maior que 0,9 em homens (KASSI et al., 2011). Na amostra analisada, 95% dos pacientes encontravam-se com RCQ acima de 0,9 com média de 0,98. Todavia Smith et al. (2008) não observaram alteração da RCQ em 26 pacientes acompanhados durante um ano de TAA. Isso pode denotar que, em nossa amostra, estas alterações não se devam ao TAA, ou ainda sejam necessários intervalos de tempo maiores de exposição ao hipoandrogenismo para o seu aparecimento, visto que os pacientes deste estavam em TAA há 34,8 meses.

A HAS, que também está relacionada a eventos cardiovasculares, foi observada em 37 (57%) pacientes da amostra. Apesar de ser um critério para a SM clássica, Smith et al. (2008) não relataram alteração da pressão arterial sistêmica em homens sob TAA acompanhados por um ano. A literatura aponta que a prevalência de HAS na população idosa varia de 53% a 72%, dependendo dos critérios utilizados (ONG et al., 2007; RAGOT et al., 2014). Nossos achados encontram-se dentro desta variação, no entanto refletem um elevado número de pacientes com valores pressóricos anormais detectados durante a coleta dos dados, fato também descrito em outros países em desenvolvimento (TIBAZARWA; DAMASCENO, 2014).

Todos os 65 pacientes da amostra analisada encontravam-se em TAA há no mínimo três meses e a maior parte deles estava em uso de bloqueio central com agonista LHRH (86%), que segundo Gandaglia et al. (2014) concluíram, utilizando o banco de dados populacionais dos EUA, aumenta o risco de mortalidade cardiovascular. O mesmo achado não foi observado nos pacientes orquiectomizados, segundo os autores.

Dos pacientes analisados, 51 (73%) encontravam-se com testosterona total sérica menor que 50 ng/dL, o que se define como níveis séricos adequados de castração no tratamento clínico para o CP (PERACHINO et al., 2010). A literatura mostra que pacientes com níveis naturalmente baixos de testosterona apresentam maior risco de eventos cardiovasculares e maior incidência de SM (MALKIN et al., 2010). Fukui et al. (2003) demonstraram que níveis séricos de testosterona estão inversamente relacionados à EIMC, o que está de acordo com nossos achados.

Ainda sobre o tratamento, encontramos diferença estatisticamente significativa, com maior presença de placas nos indivíduos que se encontravam em bloqueio

androgênico combinado (associação de bloqueio periférico a castração cirúrgica ou medicamentosa), contra aqueles que realizam bloqueio central isolado. Essa diferença foi de 82% para o primeiro grupo, contra 49% para o segundo com $p = 0,010$. Hemelrijck, Van et al. (2010) observaram que homens com CP em uso de bloqueio combinado têm mortalidade por IAM aumentada em 23% (HR = 1,23 IC 95% 1,02–1,48), porém sem impacto quanto ao AVE. No entanto não foram encontrados dados sobre a EIMC nestes pacientes em outros estudos. Seriam necessários mais estudos para se avaliar o uso da EIMC como marcador de risco cardiovascular nos pacientes candidatos ao bloqueio hormonal combinado, para escolha terapêutica individualizada.

A maioria dos pacientes analisados apresentava o LDL-c e o TG acima dos valores de referência. Estes também são fatores bem estabelecidos para aumento do risco cardiovascular. Tanto Smith et al. (2002), quanto Sağlam et al. (2012), uma década após, observaram aumento significativo de LDL-c que variou de 7,3% a 28,3%. Quanto aos TG, os mesmos autores relatam que pacientes expostos ao TAA tiveram aumento dos seus níveis séricos na ordem de 14,7% a 26,5%.

Por outro lado, o HDL-c parece ser um importante fator protetor contra o risco de DCV na população geral (LEWINGTON et al., 2007). Em nossa amostra apenas a minoria dos pacientes apresentavam níveis desejáveis desta fração do colesterol, corroborando com o perfil de uma população de maior risco cardiovascular. Quanto ao efeito do TAA sobre esta fração do colesterol, a literatura nos mostra resultados divergentes. Enquanto Eri et al. (1995); Smith et al. (2002) e Mohamedali et al. (2011) verificaram aumento do HDL-c entre 7,3% a 8,2%, Smith et al. (2001) e Sağlam et al. (2012) observaram redução dos valores iniciais durante o tratamento hormonal oncológico.

Quanto à PCR, encontrou-se, na população analisada, associação estatisticamente significativa entre valores séricos mais elevados e presença de placas carotídeas. Cao et al. (2007) demonstraram aumento de mortalidade por DCV nos pacientes idosos com PCR elevada associada a aterosclerose diagnosticada por ultrassonografia doppler. Sung et al. (2014), analisando uma população formada principalmente por não brancos encontraram resultados semelhantes, relacionando a PCR à DCV. Já em pacientes com CP não foi notada alteração dos valores iniciais de PCR após um ano de TAA (ZIARAN et al., 2013). No entanto seu aumento está

relacionado a maior mortalidade em pacientes com CP avançado (GRAFF; BEER, 2013).

Quanto à SHBG, houve também significância estatística, com maior detecção de placas nos pacientes com níveis mais baixos desta proteína. Canoy et al. (2014) observaram que maiores concentrações séricas de SHBG estão associados a menor risco de DCV independentemente dos níveis de testosterona.

Apesar dos achados na literatura de maior risco de doença aterosclerótica e aumento da EIMC em pacientes com redução dos níveis de testosterona, não foi observado na amostra estudada significância estatística entre o aumento da EIMC e o tempo em TAA (MÄKINEN et al., 2005; SVARTBERG et al., 2006). No entanto ressalta-se que estes estudos não eram em pacientes portadores de CP, mas sim na população geral com níveis de testosterona naturalmente reduzidos, o que pode significar um tempo maior de exposição aos efeitos do hipoandrogenismo.

A respeito da EIMC, quando excluídos os pacientes com diagnóstico de placas carotídeas, a espessura média encontrada foi de 1,24 mm. No estudo CHS, que avaliou somente pacientes com mais de 75 anos quanto ao risco de eventos cardiovasculares a média da EIMC foi de 0,88 mm. Já no estudo conduzido por Mäkinen et al. (2005), somente com pacientes na andropausa, encontrou-se como valor 1,08 mm. Observa-se, que nos pacientes de nossa amostra, a EIMC estava acima dos valores médios encontrados na literatura e principalmente destaca-se por estar acima de 1,0 mm. Este é o valor de corte definido pela Diretriz de Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia para agravante de risco de aterosclerose e, quando presente, reclassifica o paciente numa categoria de risco superior àquela inicialmente estimada pela ERF. A literatura indica que para esta faixa etária a EIMC varia de 0,75 mm a 0,93 mm (RUIJTER, DEN et al., 2012). Isso demonstra que a amostra estudada apresentava um importante fator agravante de risco de aterosclerose.

A partir do momento que foram estratificados pelo ERF, constatou-se que nenhum paciente era classificado como de baixo risco e que 73,6% apresentavam alto risco, ou seja, tinham possibilidade maior que 20% de ocorrência de eventos cardiovasculares em 10 anos. Uma recente revisão demonstrou que homens em TAA têm um aumento de 17% na mortalidade por eventos cardiovasculares em comparação a homens que não utilizaram esta terapia (TAYLOR et al., 2009). Além

disso, Cleffi et al. (2011) verificaram que os pacientes em TAA apresentam risco coronariano semelhante ao encontrado em pacientes com obesidade mórbida. Todavia não há relatos na literatura sobre a validação do ERF para a população de pacientes com CP em TAA. E, numa população de 209 homens com CP em TAA, Reinoso Hermida et al. (2011) aplicaram retrospectivamente o ERF e não encontraram alteração significativa do escore após um ano de tratamento. Ressalta-se, entretanto, que os pacientes incluídos pelos citados autores eram em sua maioria de baixo risco.

Neste estudo 39 (60%) pacientes apresentavam placas nas carótidas, verificadas pela ultrassonografia doppler e 57% deles eram classificados como alto risco pelo ERF. No entanto essa diferença não foi estatisticamente significativa em nosso estudo. Porém Sarnowski, Von et al. (2010), analisando dados de um estudo populacional alemão, encontraram associação significativa entre ERF de alto risco e maior incidência de placas carotídeas (RR = 1,34; IC 95%, 1,01–1,78; p=0,05), concluindo que esse escore pudesse ser utilizado como preditor de placas carotídeas na população geral, o que não foi observado em nossa amostra.

Quanto à DM, 12 (18%) dos pacientes foram classificados como diabéticos, pois faziam uso de hipoglicemiante oral, insulina ou apresentaram glicemia de jejum alterada. Enquanto isso, Edwards et al. (2014) observaram prevalência de 13% de DM em mais de 200.000 homens norte-americanos com CP. No presente estudo não encontramos diferença estatisticamente significativa do aumento da EIMC nos pacientes diabéticos. Por sua vez, Kota et al. (2013) e Kajimoto et al. (2014) demonstraram que pacientes diabéticos de uma população sem CP têm maior incidência de placas e a EIMC foi um importante fator de risco para DCV (OR=1,5, p=0,003).

Sobre o diagnóstico de placa carotídea por ultrassonografia doppler, adotou-se os critérios da *European Stroke Conferences* (TOUBOUL et al., 2012). Polak et al. (2011) observaram que pacientes com EIMC maior que 1,5 mm tinham o risco de eventos cardiovasculares aumentados de 17,0% para 36,7% (p=0,004), após sete anos de acompanhamento.

Acerca do método de imagem empregado neste estudo, Kanthers et al. (1997), em uma revisão de 23 estudos sobre a utilização da ultrassonografia para avaliar a EIMC, observaram boa reprodutibilidade, principalmente quando mais de uma

direção (longitudinal, lateral ou posterior) era utilizada para a medida. E ainda Stein et al. (2008) concluíram que a média da EIM da artéria carótida comum é uma mensuração mais reprodutível do que a EIM da artéria carótida interna ou do bulbo, sendo a medida mais utilizada para estudos de risco cardiovascular e estudos de intervenção.

Contudo alguns fatores podem ter limitado nossa interpretação dos dados, como a amostra, que foi pequena, selecionada por conveniência e formada por um grupo de pacientes com câncer de próstata avançado desde o diagnóstico. Além disso, houve a perda de cinco pacientes, que não realizaram todas as etapas da pesquisa.

Visto que o TAA é amplamente utilizado em pacientes com CP e evidências recentes demonstram sua ligação com eventos cardiovasculares, é crescente o interesse pelo conhecimento das alterações metabólicas provocadas por essa terapia e sua associação com esses eventos. Por tais circunstâncias, é necessária uma discussão multidisciplinar deste tema, visto que muitos pacientes serão acompanhados conjuntamente pelo cancerologista, cardiologista e endocrinologista, a fim de se analisar individualmente o risco e o benefício proporcionado pelo TAA. Deste modo, pacientes idosos com CP em TAA combinado, com pressão arterial diastólica e IMC elevados, com SHBG baixa e PCR elevada são mais propensos à aterosclerose. Sugere-se que estas medidas sejam levadas em consideração na abordagem terapêutica multidisciplinar destes paciente e em estudos futuros.

7 CONCLUSÃO

Este estudo forneceu informações sobre a presença de aterosclerose nos pacientes com câncer de próstata em tratamento antiandrogênico ambulatorial.

Dentre os 65 homens analisados:

- a espessura média da íntima-média carotídea nos pacientes sem placas foi de 1,24 mm;
- houve presença de placas nas artérias carótidas em 60%;
- não foi encontrada significância estatística entre a presença de placas carotídeas e a duração do tratamento antiandrogênico;
- verificou-se que a PCR está significativamente relacionada ao espessamento da íntima-média nesta amostra.

REFERÊNCIAS

- 1 ABDELRAHAMAN, E.; RAGHAVAN, S.; BAKER, L.; WEINRICH, M.; WINTERS, S. J. Racial difference in circulating sex hormone-binding globulin levels in prepubertal boys. **Metabolism**, v. 54, n. 1, p. 91–6, 2005.
- 2 ACS. American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures 2014**. Atlanta, GA: ACS, 2014.
- 3 ALBERTI, K. G. M. M.; ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–5, 2009.
- 4 ALEXANDER, D. D.; MINK, P. J.; CUSHING, C. A.; SCEURMAN, B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. **Nutr J**, v. 9, p. 50, 2010.
- 5 ALLOTT, E. H.; MASKO, E. M.; FREEDLAND, S. J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. **Eur Urol**, v. 63, n. 5, p. 800–9, 2013.
- 6 ALVAREZ-CUBERO, M. J.; SAIZ, M.; MARTINEZ-GONZALEZ, L. J.; et al. Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: a review. **Urol Oncol**, v. 31, n. 8, p. 1419–29, 2013.
- 7 AMBROSE, J. A.; BARUA, R. S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, n. 10, p. 1731–7, 2004.
- 8 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, n. Suppl 1, p. S81–90, 2014.
- 9 ARBUSTINI, E.; DAL BELLO, B.; MORBINI, P.; et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. **Heart**, v. 82, n. 3, p. 269–72, 1999.
- 10 ATTARD, G.; BELLDEGRUN, A. S.; BONO, J. S. DE. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. **BJU Int**, v. 96, n. 9, p. 1241–6, 2005.
- 11 BAROCAS, D. A.; GRUBB, R.; BLACK, A.; et al. Association between race and follow-up diagnostic care after a positive prostate cancer screening test in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. **Cancer**, v. 119, n. 12, p. 2223–9, 2013.
- 12 BARRET, E.; AHALLAL, Y.; SANCHEZ-SALAS, R.; et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. **Eur Urol**, v. 63, n. 4, p. 618–22, 2013.

- 13 BERTHOLD, D. R.; POND, G. R.; SOBAN, F.; et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. **J Clin Oncol**, v. 26, n. 2, p. 242–5, 2008.
- 14 BILL-AXELSON, A.; HOLMBERG, L.; GARMO, H.; et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. **N Eng J Med**, v. 370, n. 10, p. 932–42, 2014.
- 15 BOLFARINE, H.; BUSSAB, W. DE O. Elementos de amostragem. In: 11º **SINAPE-Simpósio Internacional de Probabilidade e Estatística**, Belo Horizonte, 1994. p. 55-79.
- 16 BOLLA, M.; REIJKE, T. M. DE; TIENHOVEN, G. VAN; et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. **N Eng J Med**, v. 360, n. 24, p. 2516–27, 2009.
- 17 BOLLA, M.; TIENHOVEN, G. VAN; WARDE, P.; et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. **Lancet Oncol**, v. 11, n. 11, p. 1066–73, 2010.
- 18 BONO, J. S. DE; LOGOTHETIS, C. J.; MOLINA, A.; et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. **N Eng J Med**, v. 364, n. 21, p. 1995–2005, 2011.
- 19 BONO, J. S. DE; OUDARD, S.; OZGUROGLU, M.; et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. **Lancet**, v. 376, n. 9747, p. 1147–54, 2010.
- 20 BRAGA-BASARIA, M.; DOBS, A. S.; MULLER, D. C.; et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 24, p. 3979–83, 2006.
- 21 BRANDÃO, A. P.; BRANDÃO, A. A.; NOGUEIRA, A. R.; et al. I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, p. 1–28, 2005.
- 22 BRATT, O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. **J Urol**, v. 168, n. 3, p. 906–13, 2002.
- 23 BRATT, O.; GARMO, H.; ADOLFSSON, J.; et al. Effects of prostate-specific antigen testing on familial prostate cancer risk estimates. **J Natl Cancer Inst**, v. 102, n. 17, p. 1336–43, 2010.
- 24 BRAY, F.; REN, J.-S.; MASUYER, E.; FERLAY, J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. **Int J Cancer**, v. 132, n. 5, p. 1133–45, 2013.
- 25 BUBENDORF, L.; SCHÖPFER, A.; WAGNER, U.; et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. **Hum Pathol**, v. 31, n. 5, p. 578–83, 2000.

- 26 BURKE, A. P.; FARB, A.; PESTANER, J.; et al. Traditional risk factors and the incidence of sudden coronary death with and without coronary thrombosis in blacks. **Circulation**, v. 105, n. 4, p. 419–24, 2002.
- 27 CANOY, D.; BARBER, T. M.; POUTA, A.; et al. Serum sex hormone-binding globulin and testosterone in relation to cardiovascular disease risk factors in young men: a population-based study. **Eur J Endocrinol**, v. 170, n. 6, p. 863–72, 2014.
- 28 CAO, J. J.; ARNOLD, A. M.; MANOLIO, T. A.; et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. **Circulation**, v. 116, n. 1, p. 32–8, 2007.
- 29 CASELLA, I. B.; PRESTI, C.; PORTA, R. M. P.; et al. A practical protocol to measure common carotid artery intima-media thickness. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 63, n. 4, p. 515–20, 2008.
- 30 CASTRO, E.; EELES, R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. **Asian J Androl**, v. 14, n. 3, p. 409–14, 2012.
- 31 CASTRO, E.; GOH, C.; OLMOS, D.; et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 14, p. 1748–57, 2013.
- 32 CELERMAJER, D. S.; CHOW, C. K.; MARIJON, E.; ANSTEY, N. M.; WOO, K. S. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. **J Am Coll Cardiol**, v. 60, n. 14, p. 1207–16, 2012.
- 33 CENTER, M. M.; JEMAL, A.; LORTET-TIEULENT, J.; et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. **Eur Urol**, v. 61, n. 6, p. 1079–92, 2012.
- 34 CHAMBLESS, L. E.; FOLSOM, A. R.; CLEGG, L. X.; et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Am J Epidemiol**, v. 151, n. 5, p. 478–87, 2000.
- 35 CHENG, L.; MONTIRONI, R.; BOSTWICK, D. G.; LOPEZ-BELTRAN, A.; BERNEY, D. M. Staging of prostate cancer. **Histopathology**, v. 60, n. 1, p. 87–117, 2012.
- 36 CHUANG, S.-C.; SCÉLO, G.; LEE, Y.-C. A.; et al. Risks of second primary cancer among patients with major histological types of lung cancers in both men and women. **Br J Cancer**, v. 102, n. 7, p. 1190–5, 2010.
- 37 CHUBB, S. A. P.; HYDE, Z.; ALMEIDA, O. P.; et al. Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men: the Health in Men Study. **Eur J Endocrinol**, v. 158, n. 6, p. 785–92, 2008.

- 38 CHUSTECKA, Z. First Man Has Prostatectomy Because of BRCA Gene Mutation. **Medscape**, 20 maio 2013. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/804423>. Acesso em: 10 mar. 2014.
- 39 CLEFFI, S.; NETO, A. S.; REIS, L. O.; et al. Androgen deprivation therapy and morbid obesity: do they share cardiovascular risk through metabolic syndrome? **Actas Urol Esp**, v. 35, n. 5, p. 259–65, 2011.
- 40 COGLIANO, V. J.; BAAN, R.; STRAIF, K.; et al. Preventable exposures associated with human cancers. **J Natl Cancer Inst**, v. 103, n. 24, p. 1827–39, 2011.
- 41 COLEMAN, A.; FREEMAN, P.; STEEL, S.; SHENNAN, A. Validation of the Omron MX3 Plus oscillometric blood pressure monitoring device according to the European Society of Hypertension international protocol. **Blood Press Monit**, v. 10, n. 3, p. 165–8, 2005.
- 42 CONNELL, P. P.; IGNACIO, L.; HARAF, D.; et al. Equivalent racial outcome after conformal radiotherapy for prostate cancer: a single departmental experience. **J Clin Oncol**, v. 19, n. 1, p. 54–61, 2001.
- 43 COOPERBERG, M. R. Re-examining racial disparities in prostate cancer outcomes. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 24, p. 2979–80, 2013.
- 44 CORONA, G.; MONAMI, M.; RASTRELLI, G.; et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. **J Sex Med**, v. 8, n. 1, p. 272–83, 2011.
- 45 COSKUN, U.; YILDIZ, A.; ESEN, O. B.; et al. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. **Cardiovasc Ultrasound**, v. 7, n. 1, p. 59, 2009.
- 46 CROSS, C. K.; SHULTZ, D.; MALKOWICZ, S. B.; et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. **J Clin Oncol**, v. 20, n. 12, p. 2863–8, 2002.
- 47 D'AMICO, A. V.; WHITTINGTON, R.; MALKOWICZ, S. B.; et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. **Cancer**, v. 95, n. 2, p. 281–6, 2002.
- 48 DENMEADE, S. R.; ISAACS, J. T. A history of prostate cancer treatment. **Nat Rev Cancer**, v. 2, n. 5, p. 389–96, 2002.
- 49 EDWARDS, B. K.; NOONE, A.-M.; MARIOTTO, A. B.; et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. **Cancer**, v. 120, n. 9, p. 1290–314, 2014.
- 50 EDWARDS, S. M.; KOTE-JARAI, Z.; MEITZ, J.; et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. **Am J Hum Genet**, v. 72, n. 1, p. 1–12, 2003.

- 51 EPSTEIN, J. I. An update of the Gleason grading system. **J Urol**, v. 183, n. 2, p. 433–40, 2010.
- 52 EPSTEIN, J. I.; ALLSBROOK, W. C.; AMIN, M. B.; EGEVAD, L. L. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. **Am J Surg Pathol**, v. 29, n. 9, p. 1228–42, 2005.
- 53 ERI, L. M.; URDAL, P.; BECHENSTEEN, A. G. Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. **J Urol**, v. 154, n. 1, p. 100–4, 1995.
- 54 EVANS, S.; METCALFE, C.; IBRAHIM, F.; PERSAD, R.; BEN-SHLOMO, Y. Investigating Black-White differences in prostate cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. **Int J Cancer**, v. 123, n. 2, p. 430–5, 2008.
- 55 FDA. **U. S. Food and Drug Administration**. Safety Information - Zoladex (goserelin acetate) implant, 3.6 mg and Zoladex (goserelin acetate) implant, 10.8 mg. Safety labeling changes, jan. 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm240980.htm>. Acesso em: 10 mar. 2014.
- 56 FOULKES, W. D. Inherited susceptibility to common cancers. **N Engl J Med**, v. 359, n. 20, p. 2143–53, 2008.
- 57 FROSTEGÅRD, J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. **BMC Med**, v. 11, n. 1, p. 117, 2013.
- 58 FUKUI, M.; KITAGAWA, Y.; NAKAMURA, N.; et al. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1869–73, 2003.
- 59 GANDAGLIA, G.; SUN, M.; POPA, I.; et al. The Impact of the Androgen Deprivation Therapy on the Risk of Coronary Heart Disease in Patients with Non-Metastatic Prostate Cancer: A Population-Based Study. **BJU Int**, v. , n. , p. , 2014.
- 60 GANDINI, S.; BONIOL, M.; HAUKKA, J.; et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. **Int J Cancer**, v. 128, n. 6, p. 1414–24, 2011.
- 61 GANN, P. H.; HENNEKENS, C. H.; MA, J.; LONGCOPE, C.; STAMPFER, M. J. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 88, n. 16, p. 1118–26, 1996.
- 62 GARCÍA-CRUZ, E.; PIQUERAS, M.; HUGUET, J.; et al. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. **BJU Int**, v. 110, n. 11, p. E541–6, 2012.

- 63 GERSH, B. J.; SLIWA, K.; MAYOSI, B. M.; YUSUF, S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. **Eur Heart J**, v. 31, n. 6, p. 642–8, 2010.
- 64 GLEASON, D. F.; MELLINGER, G. T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **J Urol**, v. 111, n. 1, p. 58–64, 1974.
- 65 GRAFF, J. N.; BEER, T. M. The role of C-reactive protein in prostate cancer. **Cancer**, v. 119, n. 18, p. 3262–4, 2013.
- 66 GROOT, E. DE; LEUVEN, S. I. VAN; DUIVENVOORDEN, R.; et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. **Nat Rev Cardiol**, v. 5, n. 5, p. 280–8, 2008.
- 67 HASEEN, F.; MURRAY, L. J.; CARDWELL, C. R.; O’SULLIVAN, J. M.; CANTWELL, M. M. The effect of androgen deprivation therapy on body composition in men with prostate cancer: systematic review and meta-analysis. **J Cancer Surviv**, v. 4, n. 2, p. 128–39, 2010.
- 68 HEIDENREICH, A.; BASTIAN, P. J.; BELLMUNT, J.; et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. **Eur Urol**, v. 65, n. 1, p. 124–37, 2014.
- 69 HEMELRIJCK, M. VAN; GARMO, H.; HOLMBERG, L.; et al. Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the Population-Based PCBaSe Sweden. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 21, p. 3448–56, 2010.
- 70 HIGANO, C. S. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. **Urology**, v. 61, n. 2 Suppl 1, p. 32–8, 2003.
- 71 HODIS, H. N.; MACK, W. J.; LABREE, L.; et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. **Ann Intern Med**, v. 124, n. 6, p. 548–56, 1996.
- 72 HOFFMAN, R. M.; GILLILAND, F. D.; ELEY, J. W.; et al. Racial and Ethnic Differences in Advanced-Stage Prostate Cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. **J Natl Cancer Inst**, v. 93, n. 5, p. 388–95, 2001.
- 73 HORWITZ, E. M.; BAE, K.; HANKS, G. E.; et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. **J Clin Oncol**, v. 26, n. 15, p. 2497–504, 2008.
- 74 HOUGAKU, H.; FLEG, J. L.; NAJJAR, S. S.; et al. Relationship between androgenic hormones and arterial stiffness, based on longitudinal hormone measurements. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 290, n. 2, p. E234–42, 2006.

- 75 HOUTERMAN, S.; JANSSEN-HEIJNEN, M. L. G.; VERHEIJ, C. D. G. W.; et al. Greater influence of age than co-morbidity on primary treatment and complications of prostate cancer patients: an in-depth population-based study. **Prostate Cancer Prostatic Dis**, v. 9, n. 2, p. 179–84, 2006.
- 76 HROMADOVÁ, M.; HÁČIK, T.; MALATINSKÝ, E.; RIECANSKÝ, I. Alterations of lipid metabolism in men with hypotestosteronemia. **Horm Metab Res**, v. 23, n. 8, p. 392–4, 1991.
- 77 HU, G.; QIAO, Q.; TUOMILEHTO, J.; et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. **Arch Intern Med**, v. 164, n. 10, p. 1066–76, 2004.
- 78 HUMPHREY, P. A. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. **Histopathology**, v. 60, n. 1, p. 59–74, 2012.
- 79 HUNCHAREK, M.; MUSCAT, J.; KUPELNICK, B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. **Nutr Cancer**, v. 60, n. 4, p. 421–41, 2008.
- 80 INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
- 81 JAMES, P. A.; OPARIL, S.; CARTER, B. L.; et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v. 311, n. 5, p. 507–20, 2014.
- 82 JIANG, J.; AHN, J.; HUANG, W.-Y.; HAYES, R. B. Association of obesity with cardiovascular disease mortality in the PLCO trial. **Prev Med**, v. 57, n. 1, p. 60–4, 2013.
- 83 JONES, B. A.; LIU, W.-L.; ARAUJO, A. B.; et al. Explaining the race difference in prostate cancer stage at diagnosis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 17, n. 10, p. 2825–34, 2008.
- 84 JONES, T. H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? **Trends Endocrinol Metab**, v. 21, n. 8, p. 496–503, 2010.
- 85 KAJIMOTO, T.; SAWAMURA, M. S.; HAYASHI, R. D.; et al. High efficient and cost-effective screening method for diabetic cardiovascular risk. **Diabetol Metab Syndr**, v. 6, n. 1, p. 51, 2014.
- 86 KALISH, L. A.; MCDUGAL, W. S.; MCKINLAY, J. B. Family history and the risk of prostate cancer. **Urology**, v. 56, n. 5, p. 803–6, 2000.
- 87 KANTERS, S. D.; ALGRA, A.; LEEUWEN, M. S. VAN; BANGA, J. D. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. **Stroke**, v. 28, n. 3, p. 665–71, 1997.

- 88 KASSI, E.; PERVANIDOU, P.; KALTSAS, G.; CHROUSOS, G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC Med**, v. 9, n. 1, p. 48, 2011.
- 89 KAZI, M.; GERACI, S. A.; KOCH, C. A. Considerations for the Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency in Elderly Men. **Am J Med**, v. 120, n. 10, p. 835–840, 2007.
- 90 KEATING, N. L.; O'MALLEY, A. J.; FREEDLAND, S. J.; SMITH, M. R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 102, n. 1, p. 39–46, 2010.
- 91 KEATING, N. L.; O'MALLEY, A. J.; SMITH, M. R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 27, p. 4448–56, 2006.
- 92 KENFIELD, S. A.; STAMPFER, M. J.; CHAN, J. M.; GIOVANNUCCI, E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. **JAMA**, v. 305, n. 24, p. 2548–55, 2011.
- 93 KEY, T. J.; APPLEBY, P. N.; ALLEN, N. E.; et al. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. **Am J Clin Nutr**, v. 86, n. 3, p. 672–81, 2007.
- 94 KICIŃSKI, M.; VANGRONSVELD, J.; NAWROT, T. S. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 6, n. 10, p. e27130, 2011.
- 95 KOK, D. E. G.; SCHANS, S. A. M. VAN DE; LIU, L.; et al. Risk of prostate cancer among cancer survivors in the Netherlands. **Cancer Epidemiol**, v. 37, n. 2, p. 140–5, 2013.
- 96 KOTA, S. K.; MAHAPATRA, G. B.; KOTA, S. K.; et al. Carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus with ischemic stroke. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 17, n. 4, p. 716–22, 2013.
- 97 KRISTAL, A. R.; TILL, C.; PLATZ, E. A.; et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 20, n. 4, p. 638–46, 2011.
- 98 LAKKA, H.-M.; LAAKSONEN, D. E.; LAKKA, T. A.; et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, v. 288, n. 21, p. 2709–16, 2002.
- 99 LEHNERT, M.; KRAYWINKEL, K.; PESCH, B.; HOLLECZEK, B.; BRÜNING, T. New malignancies following cancer of the urinary bladder: analysis of German cancer registry data. **Eur J Cancer Care**, v. 21, n. 3, p. 398–402, 2012.

- 100 LEWINGTON, S.; WHITLOCK, G.; CLARKE, R.; et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. **Lancet**, v. 370, n. 9602, p. 1829–39, 2007.
- 101 LI, J.; DJENABA, J. A.; SOMAN, A.; RIM, S. H.; MASTER, V. A. Recent trends in prostate cancer incidence by age, cancer stage, and grade, the United States, 2001-2007. **Prostate cancer**, v. 2012, p. 1-8, 2012.
- 102 LI, W.-Q.; QURESHI, A. A.; MA, J.; et al. Personal history of prostate cancer and increased risk of incident melanoma in the United States. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 35, p. 4394–9, 2013.
- 103 LICHTENSTEIN, P.; HOLM, N. V.; VERKASALO, P. K.; et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. **N Engl J Med**, v. 343, n. 2, p. 78–85, 2000.
- 104 LIU, H.; HEMMINKI, K.; SUNDQUIST, J. Renal cell carcinoma as first and second primary cancer: etiological clues from the Swedish Family-Cancer Database. **J Urol**, v. 185, n. 6, p. 2045–9, 2011.
- 105 LOEB, S.; SCHAEFFER, E. M. Risk factors, prevention and early detection of prostate cancer. **Prim Care**, v. 36, n. 3, p. 603–21, 2009.
- 106 MÄKINEN, J.; JÄRVISALO, M. J.; PÖLLÄNEN, P.; et al. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. **J Am Coll Cardiol**, v. 45, n. 10, p. 1603–8, 2005.
- 107 MALKIN, C. J.; PUGH, P. J.; MORRIS, P. D.; et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. **Heart**, v. 96, n. 22, p. 1821–5, 2010.
- 108 MERZA, Z. Chronic use of opioids and the endocrine system. **Horm Metab Res**, v. 42, n. 9, p. 621–6, 2010.
- 109 MOHAMEDALI, H. Z.; BREUNIS, H.; TIMILSHINA, N.; ALIBHAI, S. M. H. Changes in blood glucose and cholesterol levels due to androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer. **Can Urol Assoc J**, v. 5, n. 1, p. 28–32, 2011.
- 110 MOHLER, J. L. Ten Years of Progress in Prostate Cancer. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 10, n. 2, p. 136–140, 2012.
- 111 MOHLER, J. L.; KANTOFF, P. W.; ARMSTRONG, A. J.; et al. Prostate cancer, version 2.2014. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 12, n. 5, p. 686–718, 2014.
- 112 MORGANTI, G.; GIANFERRARI, L.; CRESSERI, A.; ARRIGONI, G.; LOVATI, G. Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. **Acta Genet Stat Med**, v. 6, n. 2, p. 304–5, 1956.

- 113 MULLER, M.; BELD, A. W. VAN DEN; BOTS, M. L.; et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. **Circulation**, v. 109, n. 17, p. 2074–9, 2004.
- 114 NAMBI, V.; CHAMBLESS, L.; FOLSOM, A. R.; et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. **J Am Coll Cardiol**, v. 55, n. 15, p. 1600–7, 2010.
- 115 NANDA, A.; CHEN, M.-H.; MORAN, B. J.; et al. Neoadjuvant hormonal therapy use and the risk of death in men with prostate cancer treated with brachytherapy who have no or at least a single risk factor for coronary artery disease. **Eur Urol**, v. 65, n. 1, p. 177–85, 2014.
- 116 NIH. **National Institute of Health**. 10-year CVD Risk Calculator (Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack Version). Disponível em: <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp>. Acesso em: 10 mar. 2014.
- 117 O'LEARY, D. H.; POLAK, J. F. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. **Am J Cardiol**, v. 90, n. 10C, p. 18L–21L, 2002.
- 118 O'LEARY, D. H.; POLAK, J. F.; KRONMAL, R. A.; et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. **Stroke**, v. 27, n. 2, p. 224–31, 1996.
- 119 ONG, K. L.; CHEUNG, B. M. Y.; MAN, Y. B.; LAU, C. P.; LAM, K. S. L. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. **Hypertension**, v. 49, n. 1, p. 69–75, 2007.
- 120 ORSTED, D. D.; NORDESTGAARD, B. G.; BOJESSEN, S. E. Plasma testosterone in the general population, cancer prognosis and cancer risk: a prospective cohort study. **Ann Oncol**, v. 25, n. 3, p. 712–8, 2014.
- 121 PEARSON, T. A.; MENSAH, G. A.; ALEXANDER, R. W.; et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 499–511, 2003.
- 122 PERACHINO, M.; CAVALLI, V.; BRAVI, F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? **BJU Int**, v. 105, n. 5, p. 648–51, 2010.
- 123 PILEPICH, M. V.; WINTER, K.; LAWTON, C. A.; et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 61, n. 5, p. 1285–90, 2005.
- 124 PINTO, A. C.; MACÉA, J. R. Anatomia Cirúrgica dos Tratos Urinário e Genital. In: M. ZERATI-FILHO; A. NARDOZZA-JUNIOR; R. B. DOS REIS (Eds.); **Urologia fundamental**. São Paulo: Panmark, 2010. 420p.

- 125 POLAK, J. F.; PENCINA, M. J.; PENCINA, K. M.; et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. **N Engl J Med**, v. 365, n. 3, p. 213–21, 2011.
- 126 POWELL, I. J. Prostate cancer in the African American: is this a different disease? **Semin Urol Oncol**, v. 16, n. 4, p. 221–6, 1998.
- 127 POWELL, I. J.; BOCK, C. H.; RUTERBUSCH, J. J.; SAKR, W. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. **J Urol**, v. 183, n. 5, p. 1792–6, 2010.
- 128 PRESTON, D. L.; RON, E.; TOKUOKA, S.; et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. **Radiat Res**, v. 168, n. 1, p. 1–64, 2007.
- 129 PRICE, A. J.; ALLEN, N. E.; APPLEBY, P. N.; et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 21, n. 9, p. 1531–41, 2012.
- 130 Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 355, n. 9214, p. 1491–8, 2000.
- 131 QIN, X.; CUI, Y.; SHEN, L.; et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Int J Cancer**, v. 133, n. 5, p. 1033–41, 2013.
- 132 RAGOT, S.; SOSNER, P.; DIEVART, F.; HERPIN, D. Prevalence and management of uncontrolled hypertension in French patients aged over 80 years. **Arch Cardiovasc Dis**, v. 107, n. 4, p. 236-44, 2014.
- 133 RECIO-RODRIGUEZ, J. I.; GOMEZ-MARCOS, M. A.; PATINO-ALONSO, M. C.; et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 12, n. 3, p. 1-8, 2012.
- 134 REINOSO HERMIDA, S.; DÍAZ GRÁVALOS, G. J.; ROBLES CASTIÑEIRAS, A.; et al. [Prostate cancer, antiandrogen treatment and cardiovascular risk]. **Aten Primaria**, v. 43, n. 4, p. 197–201, 2011.
- 135 ROBBINS, A. S.; WHITTEMORE, A. S.; THOM, D. H. Differences in socioeconomic status and survival among white and black men with prostate cancer. **Am J Epidemiol**, v. 151, n. 4, p. 409–16, 2000.
- 136 RODDAM, A. W.; ALLEN, N. E.; APPLEBY, P.; KEY, T. J. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. **J Natl Cancer Inst**, v. 100, n. 3, p. 170–83, 2008.
- 137 ROGER, V. L.; GO, A. S.; LLOYD-JONES, D. M.; et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 125, n. 1, p. e2–e220, 2012.

- 138 ROSS, R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. **N Engl J Med**, v. 340, n. 2, p. 115–26, 1999.
- 139 ROTA, M.; SCOTTI, L.; TURATI, F.; et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. **Eur J Cancer Prev**, v. 21, n. 4, p. 350–9, 2012.
- 140 ROWLANDS, M.-A.; GUNNELL, D.; HARRIS, R.; et al. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. **Int J Cancer**, v. 124, n. 10, p. 2416–29, 2009.
- 141 RUIJTER, H. M. DEN; PETERS, S. A. E.; ANDERSON, T. J.; et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. **JAMA**, v. 308, n. 8, p. 796–803, 2012.
- 142 RYAN, C. J.; SMITH, M. R.; BONO, J. S. DE; et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. **N Engl J Med**, v. 368, n. 2, p. 138–48, 2013.
- 143 SÁ, E. Q. C. DE; SÁ, F. C. F. DE; OLIVEIRA, K. C.; FERES, F.; VERRESCHI, I. T. N. Association between sex hormone-binding globulin (SHBG) and metabolic syndrome among men. **Sao Paulo Med J**, v. 132, n. 2, p. 111–5, 2014.
- 144 SAĞLAM, H. S.; KÖSE, O.; KUMSAR, S.; BUDAK, S.; ADSAN, O. Fasting blood glucose and lipid profile alterations following twelve-month androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. **ScientificWorldJournal**, v. 2012, p. 1-4, 2012.
- 145 SALONEN, R.; SALONEN, J. T. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. **J Intern Med**, v. 229, n. 3, p. 225–31, 1991.
- 146 SAMAN, D. M.; LEMIEUX, A. M.; NAWAL LUTFIYYA, M.; LIPSKY, M. S. A review of the current epidemiology and treatment options for prostate cancer. **Dis Mon**, v. 60, n. 4, p. 150–4, 2014.
- 147 SÁNCHEZ-CHAPADO, M.; OLMEDILLA, G.; CABEZA, M.; DONAT, E.; RUIZ, A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. **Prostate**, v. 54, n. 3, p. 238–47, 2003.
- 148 SANDLER, H. M.; LIU, P.-Y.; DUNN, R. L.; et al. Reduction in patient-reported acute morbidity in prostate cancer patients treated with 81-Gy Intensity-modulated radiotherapy using reduced planning target volume margins and electromagnetic tracking: assessing the impact of margin reduction study. **Urology**, v. 75, n. 5, p. 1004–8, 2010.
- 149 SARNOWSKI, B. VON; LÜDEMANN, J.; VÖLZKE, H.; et al. Common carotid intima-media thickness and framingham risk score predict incident carotid atherosclerotic plaque formation: longitudinal results from the study of health in Pomerania. **Stroke**, v. 41, n. 10, p. 2375–7, 2010.

- 150 SAWADA, N.; IWASAKI, M.; INOUE, M.; et al. Plasma testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate cancer among Japanese men: a nested case-control study. **Cancer Sci**, v. 101, n. 12, p. 2652–7, 2010.
- 151 SEÇİL, M.; ALTAY, C.; GÜLCÜ, A.; et al. Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. **Diagn Interv Radiol**, v. 11, n. 2, p. 105–8, 2005.
- 152 SEIBLE, D. M.; GU, X.; HYATT, A. S.; et al. Weight Gain on Androgen Deprivation Therapy: Which Patients Are at Highest Risk? **Urology**, v. 83, n. 6, p. 1316-21, 2014.
- 153 SELLERS, T. A.; POTTER, J. D.; RICH, S. S.; et al. Familial clustering of breast and prostate cancers and risk of postmenopausal breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 86, n. 24, p. 1860–5, 1994.
- 154 SELMAN, S. H. The McNeal prostate: a review. **Urology**, v. 78, n. 6, p. 1224–8, 2011.
- 155 SHAH, R. B.; MEHRA, R.; CHINNAIYAN, A. M.; et al. Androgen-independent prostate cancer is a heterogeneous group of diseases: lessons from a rapid autopsy program. **Cancer Res**, v. 64, n. 24, p. 9209–16, 2004.
- 156 SHAO, Y.-H.; DEMISSIE, K.; SHIH, W.; et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. **J Natl Cancer Inst**, v. 101, n. 18, p. 1280–3, 2009.
- 157 SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2012. **CA Cancer J Clin**, v. 62, n. 1, p. 10–29, 2012.
- 158 SMITH, J. C.; BENNETT, S.; EVANS, L. M.; et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 9, p. 4261–7, 2001.
- 159 SMITH, M. R.; FINKELSTEIN, J. S.; MCGOVERN, F. J.; et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 2, p. 599–603, 2002.
- 160 SMITH, M. R.; LEE, H.; MCGOVERN, F.; et al. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome. **Cancer**, v. 112, n. 10, p. 2188–94, 2008.
- 161 SPOSITO, A. C.; CARAMELLI, B.; FONSECA, F. A. H.; et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. **Arq Bras Cardiol**, v. 88 Suppl 1, p. 2–19, 2007.

- 162 SRÁMEK, A.; BOSCH, J. G.; REIBER, J. H.; OOSTAYEN, J. A. VAN; ROSENDAAL, F. R. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. **Invest Radiol**, v. 35, n. 12, p. 699–706, 2000.
- 163 SRIDHAR, G.; MASHO, S. W.; ADERA, T.; RAMAKRISHNAN, V.; ROBERTS, J. D. Do African American men have lower survival from prostate cancer compared with White men? A meta-analysis. **Am J Mens Health**, v. 4, n. 3, p. 189–206, 2010.
- 164 STAMATIOU, K.; ALEVIZOS, A.; AGAPITOS, E.; SOFRAS, F. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. **Prostate**, v. 66, n. 12, p. 1319–28, 2006.
- 165 STANGELBERGER, A.; WALDERT, M.; DJAVAN, B. Prostate cancer in elderly men. **Rev Urol**, v. 10, n. 2, p. 111–9, 2008.
- 166 STARY, H. C.; BLANKENHORN, D. H.; CHANDLER, A. B.; et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. **Circulation**, v. 85, n. 1, p. 391–405, 1992.
- 167 STEIN, J. H.; KORCARZ, C. E.; HURST, R. T.; et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascu. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 21, n. 2, p. 93–111, 2008.
- 168 SUNDI, D.; ROSS, A. E.; HUMPHREYS, E. B.; et al. African American men with very low-risk prostate cancer exhibit adverse oncologic outcomes after radical prostatectomy: should active surveillance still be an option for them? **J Clin Oncol**, v. 31, n. 24, p. 2991–7, 2013.
- 169 SUNG, J. H.; LEE, J. E.; SAMDARSHI, T. E.; et al. C-reactive protein and subclinical cardiovascular disease among African-Americans: (the Jackson Heart Study). **J Cardiovasc Med (Hagerstown)**, v. 15, n. 5, p. 371–6, 2014.
- 170 SVARTBERG, J.; MIDTBY, M.; BØNAA, K. H.; et al. The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. **Eur J Endocrinol**, v. 149, n. 2, p. 145–52, 2003.
- 171 SVARTBERG, J.; MÜHLEN, D. VON; MATHIESEN, E.; et al. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. **J Internal Med**, v. 259, n. 6, p. 576–82, 2006.
- 172 SZYMANSKI, K. M.; WHEELER, D. C.; MUCCI, L. A. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 92, n. 5, p. 1223–33, 2010.

- 173 TAIOLI, E.; SEARS, V.; WATSON, A.; et al. Polymorphisms in CYP17 and CYP3A4 and prostate cancer in men of African descent. **Prostate**, v. 73, n. 6, p. 668–76, 2013.
- 174 TAMMELA, T. L. J. Endocrine prevention and treatment of prostate cancer. **Mol Cell Endocrinol**, v. 360, n. 1-2, p. 59–67, 2012.
- 175 TAYLOR, L. G.; CANFIELD, S. E.; DU, X. L. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. **Cancer**, v. 115, n. 11, p. 2388–99, 2009.
- 176 THATAI, L. C.; BANERJEE, M.; LAI, Z.; VAISHAMPAYAN, U. Racial disparity in clinical course and outcome of metastatic androgen-independent prostate cancer. **Urology**, v. 64, n. 4, p. 738–43, 2004.
- 177 THOMAS, J.-A.; GERBER, L.; BAÑEZ, L. L.; et al. Prostate cancer risk in men with baseline history of coronary artery disease: results from the REDUCE Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 21, n. 4, p. 576–81, 2012.
- 178 THOMPSON, I. M. Flare Associated with LHRH-Agonist Therapy. **Rev Urol**, v. 3 Suppl 3, p. S10–4, 2001.
- 179 THOMPSON, I.; TANGEN, C.; TOLCHER, A.; et al. Association of African-American ethnic background with survival in men with metastatic prostate cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 93, n. 3, p. 219–25, 2001.
- 180 TIBAZARWA, K. B.; DAMASCENO, A. A. Hypertension in Developing Countries. **Can J Cardiol**, v. 30, n. 5, p. 527–33, 2014.
- 181 TORRES, F. S.; MOREIRA, C. M.; VIANNA, F. F.; GUS, M. Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 3, p. 171–5, 2007.
- 182 TOUBOUL, P.-J.; HENNERICI, M. G.; MEAIRS, S.; et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004. **Cerebrovasc Dis**, v. 34, n. 4, p. 290–6, 2012.
- 183 ULLAH, M. I.; WASHINGTON, T.; KAZI, M.; TAMANNA, S.; KOCH, C. A. Testosterone deficiency as a risk factor for cardiovascular disease. **Horm Metab Res**, v. 43, n. 3, p. 153–64, 2011.
- 184 VELDHUIS, J. D. Aging and hormones of the hypothalamo-pituitary axis: gonadotropic axis in men and somatotropic axes in men and women. **Ageing Res Rev**, v. 7, n. 3, p. 189–208, 2008.
- 185 VIRMANI, R.; KOLODGIE, F. D.; BURKE, A. P.; FARB, A.; SCHWARTZ, S. M. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 20, n. 5, p. 1262–75, 2000.

- 186 WARDE, P.; MASON, M.; DING, K.; et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. **Lancet**, v. 378, n. 9809, p. 2104–11, 2011.
- 187 WIDMARK, A.; KLEPP, O.; SOLBERG, A.; et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. **Lancet**, v. 373, n. 9660, p. 301–8, 2009.
- 188 WILT, T. J.; BRAWER, M. K.; JONES, K. M.; et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. **N Engl J Med**, v. 367, n. 3, p. 203–13, 2012.
- 189 WIRÉN, S.; HÄGGSTRÖM, C.; ULMER, H.; et al. Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. **Cancer Causes Control**, v. 25, n. 2, p. 151–9, 2014.
- 190 XAVIER, H. T.; IZAR, M. C.; FARIA NETO, J. R.; et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, v. 101, n. 4 Suppl 1, p. 1–20, 2013.
- 191 YASSIN, D. J.; DOROS, G.; HAMMERER, P. G.; YASSIN, A. A. Long-Term Testosterone Treatment in Elderly Men with Hypogonadism and Erectile Dysfunction Reduces Obesity Parameters and Improves Metabolic Syndrome and Health-Related Quality of Life. **J Sex Med**, v. 11, n. 6, p. 1567-76, 2014.
- 192 YOSSEPOWITCH, O.; BIANCO, F. J.; EGGNER, S. E.; et al. The natural history of noncastrate metastatic prostate cancer after radical prostatectomy. **Eur Urol**, v. 51, n. 4, p. 940–7, 2007.
- 193 ZIARAN, S.; GONCALVES, F. M.; BREZA, J. Patients with prostate cancer treated by ADT have significantly higher fibrinogenemia than healthy control. **World J Urol**, v. 31, n. 2, p. 289–92, 2013.
- 194 ZLOTTA, A. R.; EGAWA, S.; PUSHKAR, D.; et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. **J Natl Cancer Inst**, v. 105, n. 14, p. 1050–8, 2013.
- 195 ZUCCOLO, L.; HARRIS, R.; GUNNELL, D.; et al. Height and prostate cancer risk: a large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 17, n. 9, p. 2325–36, 2008.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, pesquisadores da Universidade Federal de Sergipe, solicitamos a colaboração do Senhor _____ a fim de participar do projeto de pesquisa "Espessura íntima-média carotídea em pacientes com câncer de próstata sob tratamento antiandrogênico" permitindo a realização de entrevista, utilizando um questionário e dados do prontuário médico, bem como consentindo a coleta de exames de sangue e realização de exame de doppler (ultrassonografia) de carótidas.

Este trabalho não possui fins lucrativos, não é remunerado e todas as informações obtidas, serão absolutamente confidenciais, conforme assegura a Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996/CONEP. Será assegurado a todos os pacientes entrevistados o direito a esclarecimentos a qualquer momento em que os mesmos se fizerem necessários, além de plena liberdade de interromper sua participação no estudo a qualquer fase do processo ou mesmo de recusar a sua participação.

Sua contribuição é imprescindível para o nosso trabalho, que tem como objetivo enriquecer nosso conhecimento e melhorar a prestação de serviços à comunidade. Estando o senhor de acordo em participar da pesquisa, deverá assinar no final desta página.

Desde já agradecemos a sua colaboração voluntária.

Aracaju (SE), ____ de _____ de 2013.

Assinatura do paciente entrevistado

APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA I



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - I

ENTREVISTA

Paciente n° (controle interno): Data da coleta: / /

Instituição/Hospital: N.º Prontuário:

Nome completo:

Telefone 1: () - Telefone 2: ()

Endereço: n.º Município: _____ Estado: CEP: -

Cartão SUS (CNS): □□□.□□□□.□□□□.□□□□

RG [] [] [] [] [] [] [] [] [] SSP / [] [] CPF [] [] [] [] [] [] [] [] - [] []

Data de nascimento: / / Idade: anos completos

Naturalidade: _____ Profissão: _____

Raça: ☐ Branca ☐ Preta ☐ Amarela ☐ Parda ☐ Indígena

Escolaridade:

☐ Sem instrução☐ Fundamental incompleto

☐ Fundamental completo

☐ Médio incompleto

☐ Médio completo☐ Superior incompleto

☐ Superior completo

☐ Não determinado

Diagnóstico anátomo-patológico:

Laboratório de Patologia: _____ Data do diagnóstico / /

Gleason: + Estágio UICC: I IIA IIB III IV

PSA inicial: Metástase: ☐ NÃO ☐ SIM

Local: ☐ OSS ☐ HEP ☐ PUL ☐ LIN ☐ PLE ☐ OUT

PA sentado MSD: x mmHg PA sentado MSE: x mmHg

Peso: , Kg Altura: cm

Circunf. Abdominal: cm Circunf. Quadri: cm

Performance status:

Escala de Karnofsky - Descrição	(%)	
Nenhuma queixa: ausência de evidência da doença	100	
Capaz de levar vida normal; sinais menores ou sintoma da doença	90	
Alguns sinais ou sintomas da doença com o esforço	80	
Capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo	70	
Necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas atividades	60	
Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes	50	
Incapaz; requer cuidados especiais e assistência	40	
Muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente	30	
Muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de apoio ativo	20	
Moribundo, processos letais progredindo rapidamente	10	

Tabagismo: ☐ Não ☐ Sim ☐ Ex-fumante Parou há anos
 cigarros/dia/ anos

AVC: ☐ Não ☐ Sim

AIT: ☐ Não ☐ Sim

☐ Amaurose ☐ D ☐ E ☐ Duração _____
☐ Hemiplegia/paresia ☐ D ☐ E ☐ Duração _____
☐ Afasia/disfasia ☐ D ☐ E ☐ Duração _____
☐ Ataxia ☐ D ☐ E ☐ Duração _____

Medicamentos:

☐ Anti-hipertensivo: _____
☐ Hipoglicemiante: _____
☐ Anticoagulante: _____
☐ Hipolipemiante: _____
☐ Bisfosfonato: _____
☐ Outros: _____

Tratamento recebido para o câncer de próstata e período:

☐ Orquiectomia: _____ Data: _____
☐ Bloqueio hormonal central: _____ Início: _____
☐ Bloqueio hormonal periférico: _____ Início: _____
☐ Cirurgia: _____ Data: _____
☐ Radioterapia ☐ Radical ☐ Paliativa Data: _____
☐ Quimioterapia: _____ Início: _____
☐ Outros: _____

Instrumento preenchido por: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE C - INSTRUMENTO DE COLETA II



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - II

EXAMES LABORATORIAIS

Paciente nº (controle interno): Data da coleta: //

Nome completo: _____

Colesterol total: mg/dL

Triglicérides: mg/dL

LDL: mg/dL

HDL: mg/dL

Glicemia: mg/dL

PSA total: ng/mL

Testosterona total: ,

Testosterona livre: ,

LH: ,

Estradiol: ,

Creatinina: ,

Hb: ,

PCR: ,

Instrumento preenchido por: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE D - INSTRUMENTO DE COLETA III



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - III

DUPLEX SCAN DE CARÓTIDAS

A. Identificação

Paciente nº (controle interno): Data do exame: //

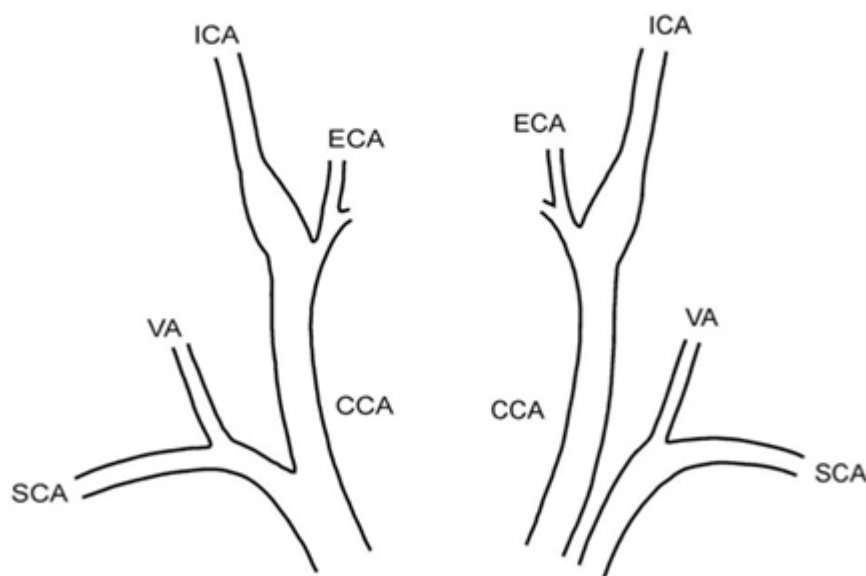
Instituição/Hospital: _____ N.º Prontuário: _____

Nome completo: _____

B. Mensuração da espessura da íntima:

	Artéria carótida direita				Artéria carótida esquerda			
	Comum		Bulbo		Comum		Bulbo	
1		mm		mm		mm		mm
2		mm		mm		mm		mm
3		mm		mm		mm		mm
M		mm		mm		mm		mm

C. Placas ateroscleróticas:



Placa nº _____

Ecogenicidade: ☐ Hiperecoica ☐ Hipoecoica ☐ Isoecoica

Textura: ☐ Homogênea ☐ Heterogênea

Superfície: ☐ Regular ☐ Irregular

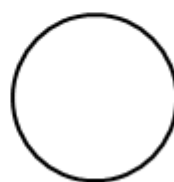
Formato: ☐ Circular ☐ Semicircular (excêntrica)

Vasos: ☐ Tortuosos ☐ Dilatados

Tamanho das placas: _____ Grau de estenose: _____

Velocidade sistólica: _____ cm/s Velocidade diastólica: _____ cm/s

Localização da placa na artéria (corte transversal):



Placa nº _____

Ecogenicidade: ☐ Hiperecoica ☐ Hipoecoica ☐ Isoecoica

Textura: ☐ Homogênea ☐ Heterogênea

Superfície: ☐ Regular ☐ Irregular

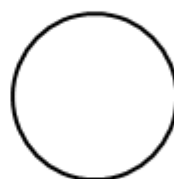
Formato: ☐ Circular ☐ Semicircular (excêntrica)

Vasos: ☐ Tortuosos ☐ Dilatados

Tamanho das placas: _____ Grau de estenose: _____

Velocidade sistólica: _____ cm/s Velocidade diastólica: _____ cm/s

Localização da placa na artéria (corte transversal):



Instrumento preenchido por: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE E - TERMO DE SOLICITAÇÃO AO NEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROJETO: PREVALÊNCIA DE ESTENOSE DE ARTÉRIA CARÓTIDA NOS
PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA EM TRATAMENTO
ANTIANDROGÊNICO

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS UMBERTO PEREIRA

NOME DO PESQUISADOR: WILLIAM GIOVANNI PANFIGLIO SOARES

Termo de Solicitação para uso de dados ao Coordenador do Núcleo de
Educação Permanente do HUSE

Eu, WILLIAM GIOVANNI PANFIGLIO SOARES, solicito a Vossa Senhoria autorização para coletar dados referentes ao projeto de pesquisa "PREVALÊNCIA DE ESTENOSE DE ARTÉRIA CARÓTIDA NOS PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA EM TRATAMENTO ANTIANDROGÊNICO" no HUSE", no período de julho de 2013 a novembro de 2013.

Diante do exposto, venho solicitar a anuência, nos termos da Resolução 196, de 10 de Outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

Aracaju, 29 de maio de 2013.

William Giovanni Panfiglio Soares

Endereço: Rua Moacir Wanderley, nº99, apto 1302
Jardins, Aracaju/SE
e-mail: wgpsoares@outlook.com
Tel 79 99774646

ANEXO A - APROVAÇÃO CEP/UFS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Frequência de Estenose de Artéria Carótida nos Portadores de Câncer de Próstata em Tratamento Antiandrogênico

Pesquisador: WILLIAM GIOVANNI PANFIGLIO SOARES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17855513.8.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 333.394

Data da Relatoria: 12/07/2013

Apresentação do Projeto:

Apresenta itens de acordo com a Plataforma Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar a presença de estenose de artéria carótida em pacientes portadores de câncer de próstata.

Objetivo Secundário: 1. Verificar o grau de estenose; 2. Verificar a relação entre o grau de estenose e os fatores de risco de doença vascular; 3. Relacionar o grau de estenose à duração do TDA

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não são previstos, já que o exame empregado é não invasivo (ultrassonografia) e não será realizada intervenção na terapêutica que o paciente vem recebendo.

Benefícios: Espera-se conhecer a prevalência de estenose de artérias carótidas em uma população relativamente idosa, propensa a comorbidades, portadora de câncer de próstata em TAD, a fim de se determinar pacientes em maior risco de AVC ou IAM.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pacientes portadores de câncer de próstata representam uma população idosa com média de idade de 67 anos ao diagnóstico. Por vezes, possuem concomitantemente doenças

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

CEP: 49.060-110

E-mail: cephu@ufs.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



Continuação do Parecer: 333.394

cardiovasculares ou fatores de risco para a mesma. De forma geral, o câncer de próstata é uma das neoplasias malignas de melhor prognóstico, com sobrevida em cinco anos de 99,4%. Recentemente observou-se um aumento de mortalidade e de fatores relacionados a doença aterosclerótica nos pacientes em TAD. Sabe-se que os níveis baixo de testosterona expõe o homem a maior risco de estenose de artéria carótida, um importante fator de risco para AVC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados adequadamente.

Recomendações:

No TCLE citar provável ausência ou presença mínima de riscos, e os benefícios aos voluntários.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

ARACAJU, 15 de Julho de 2013

Assinador por:
Anita Hermínia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cephu@ufs.br