

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MÁRIO RONALSA BRANDÃO FILHO

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA E PSA EM IDOSOS
COM CÂNCER DA PRÓSTATA SUBMETIDOS À
PROSTATOVESICULECTOMIA RADICAL**

**MACEIÓ
2013**

MARIO RONALSA BRANDÃO FILHO

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA E PSA EM IDOSOS
COM CÂNCER DA PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATOVESICULECTOMIA
RADICAL**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do Título de Mestre do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas.

Orientador: Prof. Dr. Mário Jorge Jucá.

**MACEIÓ
2013**

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária Responsável: Fabiana Camargo dos Santos

B817a Brandão Filho, Mário Ronalsa.
Análise comparativa dos níveis de testosterona e PSA em idosos com
câncer da próstata submetidos à prostatovesicucleomia radical / Mário Ronalsa
Brandão Filho. – 2013.
55 f. : il.

Orientador: Mário Jorge Jucá.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de
Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2013.

Bibliografia: f. 46-50.
Apêndices: f. 51-55.

1. Próstata – Câncer. 2. Idosos – Testosterona. 3. Antígeno específico
prostrático. 4. Prostatovesicucleomia radical. I. Título.

CDU: 616.65-053.9



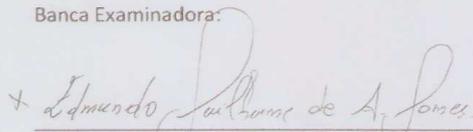
Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

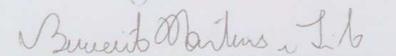
ICBS - UFAL – Campus A. C. Simões
Av. Lourival Melo Mota, S/N
Cidade Universitária – Maceió-AL
CEP: 57072-900
E-mail: ppgcs9@gmail.com
Fone: 82 3214 1850

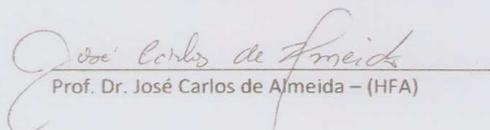
Defesa da Dissertação de Mestrado do mestrando Mário Ronalsa Brandão Filho, intitulada:
“Análise comparativa dos níveis de testosterona e PSA em idosos com câncer da próstata submetidos à prostatovesicuclectomia radical”, orientado pelo Prof. Dr. Mário Jorge Jucá, apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Alagoas, em 26 de fevereiro de 2013.

Os membros da Banca Examinadora consideraram o candidato Aprovado.

Banca Examinadora:


Prof. Dr. Edmundo Guilherme de Almeida Gomes – (FAMED/UFAL)


Prof. Dr. Benedito Martins e Silva - (UFAL)


Prof. Dr. José Carlos de Almeida – (HFA)

À minha esposa Sandra, meus filhos Bruno e Livia, razão de minha caminhada nessa vida.

À Carmélia, minha mãe, eterna luz no meu caminho.

Ao meu pai Ronalsa, meus tios Guina e Clélia, um passado de amor e dedicação

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Mário Jorge Jucá, orientador, amigo, conselheiro e grande incentivador.

À Professora Doutora Ana Paula Fernandes Barbosa, por toda amizade, estímulo e dedicação.

Ao Professor Lúcyo Wagner Torres de Carvalho, pela sua disponibilidade e interesse na análise estatística.

Aos pacientes e funcionários da Santa Casa de Misericórdia de Maceió, pela confiança, contribuição e auxílio a essa pesquisa.

Aos meus filhos Bruno e Lívia pelo grande apoio gráfico na elaboração deste trabalho.

Aos meus professores e colegas do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pelos conhecimentos transmitidos.

RESUMO

Objetivo: Analisar o comportamento e a correlação entre os níveis de testosterona e PSA em idosos com câncer da próstata, submetidos a prostatovesiculectomia radical. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo transversal com grupo controle, realizado no Serviço de Urologia da Santa Casa de Misericórdia de Maceió. A amostra foi composta de 60 pacientes do sexo masculino com idade igual ou superior a 60 anos, divididos em dois grupos de 30 indivíduos, de forma separada, um deles composto por homens sem câncer (Grupo I) e o outro de pacientes submetidos à prostatovesiculectomia radical pela técnica de Walsh por câncer da próstata (Grupo II), após comprovação por biópsia. Foram excluídos os idosos que tivessem fatores que interferissem em seus níveis de testosterona e/ou PSA. Foram analisadas a evolução das dosagens destas substâncias e suas relações. **Resultados:** Os resultados das amostras demonstraram que não houve diferença significativa na idade, entre os grupos. Também não houve diferença estatística quando relacionamos idade e PSA no Grupo I $p = 0,7962$ e no Grupo II $p = 0,4173$. Quando os valores do PSA foram comparados entre os grupos, o Grupo II apresentou níveis mais baixos de PSA, sendo estes dados estatisticamente significativos $p < 0,0001$. Muito embora nos dois grupos, quando foram correlacionados os níveis de PSA com os valores considerados dentro da faixa de normalidade, não houve significância estatística. Nos dois grupos, quando correlacionado o PSA com seu valor normal de referência, não houve significância estatística, Grupo I $p = 0,8585$ e Grupo II $p = 0,3158$. No período compreendido entre as quatro coletas do PSA não encontramos diferença significativa no Grupo I $p = 0,8343$, nem no Grupo II $p = 0,9853$. Na correlação entre a idade e testosterona no Grupo I e no Grupo II, não houve diferença estatisticamente significativa. A testosterona, quando avaliada entre os grupos, demonstrou menores níveis séricos no Grupo II. Os dois grupos apresentaram os níveis de testosterona mais baixos $p < 0,0001$, quando correlacionados com os valores normais, com uma diferença estatisticamente significativa, demonstrando a diferença entre os níveis encontrados em relação aos níveis de referência. Nas quatro coletas seriadas de testosterona não se encontrou diferença significativa no Grupo I $p = 0,9081$ e no Grupo II $p = 0,7658$. Não se verificou significância estatística, quando comparados os valores de PSA e testosterona entre os grupos. **Conclusões:** Não houve uma correlação entre os níveis séricos de PSA e idade nos pacientes idosos com câncer da próstata submetidos à prostatovesiculectomia radical. Não houve uma correlação entre os níveis séricos de testosterona e idade nos pacientes idosos com câncer da próstata submetidos à prostatovesiculectomia radical. Não há uma correlação entre os níveis séricos de PSA e testosterona nos pacientes idosos com câncer da próstata submetidos à prostatovesiculectomia radical. Ocorre diminuição dos níveis séricos de testosterona nos pacientes idosos submetidos à prostatovesiculectomia radical. Homens idosos, não prostatectomizados, tem um nível de PSA maior dos que os submetidos a essa cirurgia por câncer da próstata.

Palavras-chave: Câncer da próstata. Testosterona. PSA. Idosos. Prostatovesiculectomia radical.

ABSTRACT

Objective: To analyze the levels of testosterone and PSA in elderly men with prostate cancer who underwent to radical prostatectomy. **Methods:** Transversal prospective study with a control group, made in the Department of Urology of the Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maceió. The sample was composed by 60 male patients in the age of or above 60 years old, divided in two separate groups of 30 people, of which one were cancer-free (Group I) and the other patients who underwent to Walsh's technique for radical prostatectomy due to prostate cancer (Group II), after biopsy confirmation. It was excluded men who had any factor which may interfere in their levels of testosterone and/or PSA. The parameters and relations were analyzed. **Results:** The sample results show that there was no significant age difference among the groups. Also, there was no statistic difference when correlating age and PSA in Group I $p = 0,7962$ and in Group II $p = 0,4173$. When the values of PSA were compared between the groups, Group II presented lower levels of PSA with a $p < 0,0001$. In both groups, when correlating the PSA with its normal level, there were no significant statistic, Group I $p = 0,8585$ and Group II $p = 0,3158$. In the period of the four sample collections of PSA, we did not find significant difference in Group I $p = 0,8343$ and Group II $p = 0,4151$. When analyzing the levels of testosterone between the groups, it was demonstrated lower levels in Group II, $p = 0,0211$. Both groups showed the lower levels of testosterone $p < 0,0001$ when correlating with the normal reference levels. In the four collected samples of testosterone it was not found significant difference in Group I $p = 0,9081$ and Group II $p = 0,7658$. We did not verify statistic significance when we compared the levels of PSA and testosterone in Group I $p = 0,2291$ and Group II $p = 0,5996$. **Conclusions:** There is no correlation between the levels of PSA and age in elderly with prostate cancer who underwent to radical prostatectomy. There is no correlation between the levels of testosterone and age in elderly with prostate cancer who underwent to radical prostatectomy. There is no correlation between the levels of PSA and testosterone in elderly with prostate cancer who underwent to radical prostatectomy. There is a decrease in the levels of testosterone in elderly with prostate cancer who underwent to radical prostatectomy. Elderly who did not undergo to radical prostatectomy have a higher level of PSA when compared to men who underwent the procedure due to prostate cancer. The localized prostate cancer treated with radical prostatectomy showed a good prognosis, with no relapse of the disease during the study.

Keywords: Prostate cancer. Testosterone. PSA. Elderly. Radical prostatectomy.

LISTA DE GRÁFICOS E SIGLAS

Gráfico 1 – Relação entre as idades dos pacientes nos Grupos I e II.....	31
Gráfico 2 – Correlação entre o PSA e a idade nos pacientes do Grupo I.....	31
Gráfico 3 – Correlação entre o PSA e a idade nos pacientes do Grupo II.....	32
Gráfico 4 – Correlação entre os valores do PSA nos Grupos I e II.....	32
Gráfico 5 – Correlação entre os valores do PSA no Grupo I e valores normais de Referência para o PSA.....	33
Gráfico 6 – Correlação entre os valores do PSA no Grupo II e valores normais de referência.....	33
Gráfico 7 – Avaliação do PSA nas quatro coletas bimestrais nos Grupos I e II.....	34
Gráfico 8 – Correlação dos valores do PSA no pré e pós-operatório do Grupo II.....	34
Gráfico 9 – Correlação entre a testosterona e a idade em pacientes do Grupo I.....	35
Gráfico 10 – Correlação entre a testosterona e a idade em pacientes do Grupo II.....	35
Gráfico 11 – Correlação dos valores da testosterona entre os Grupos I e II.....	36
Gráfico 12 – Avaliação comparativa dos valores da testosterona e sua média no Grupo I.	36
Gráfico 13 – Avaliação comparativa dos valores da testosterona e sua média no Grupo II.	37
Gráfico 14 – Avaliação da testosterona nas quatro coletas bimestrais nos Grupos I e II.....	37
Gráfico 15 – Correlação dos valores da testosterona no pré e pós-operatório do Grupo II..	38
Gráfico 16 – Correlação entre os valores do PSA e testosterona nos pacientes do Grupo I.	38
Gráfico 17 – Correlação entre os valores do PSA e testosterona nos pacientes do Grupo II.	39

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACS - American Cancer Society
- AR - Receptores Adrenérgicos
- AUA - American Urological Association
- CaP - Câncer da Próstata
- cm³ - Centímetro Cúbico
- DHT - Diidrotestosterna
- EUA - Estados Unidos da América
- FDA - Food and Drug Administration
- FRD - Ficha de Recolhimento de Dados
- GnRH - Hormônio Liberador de Gonadotrofina
- LH - Hormônio Luteinizante
- OMS - Organização Mundial da Saúde
- PIN - Neoplasia Intra Epitelial
- PSA - Antígeno Específico Prostático
- PTR - Prostatovesiculectomia radical
- SBU - Sociedade Brasileira de Urologia
- SNC - Sistema Nervoso Central
- TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TRT - Terapia de Reposição com Testosterona

TT - Testosterona

VPP - Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS.....	16
2.1	Geral.....	16
2.2	Específicos.....	16
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3.1	O Câncer da Próstata.....	17
3.2	O Comportamento Metabólico da Testosterona.....	22
3.3	Comportamento Metabólico do Antígeno Específico Prostático.....	25
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	28
4.1	Desenho do Estudo.....	28
4.2	Local do Estudo.....	28
4.3	População.....	28
4.3.1	Amostragem.....	28
4.3.2	Critérios de Inclusão.....	28
4.3.3	Critérios de Exclusão.....	28
4.4	Estratégia para Coleta dos Dados.....	29
4.5	Instrumento Utilizado.....	29
4.6	Aspectos Éticos.....	29

4.7	Análise dos Dados por Métodos Estatísticos.....	30
5	RESULTADOS.....	31
6	DISCUSSÃO.....	40
7	CONCLUSÕES.....	45
	REFERÊNCIAS.....	46
	APÊNDICES.....	51

1 INTRODUÇÃO

A abordagem da doença neoplásica maligna da próstata exige o conhecimento das diversas variáveis, que possam estar envolvidas na história evolutiva desses tumores. A predição ainda que estimada, de sobrevida e tempo livre de doença é, talvez, o questionamento mais importante no acompanhamento e prognóstico dessa neoplasia. No câncer prostático classicamente dois fatores são de fundamental importância para seu diagnóstico como também para seu acompanhamento e prognóstico, o Antígeno Específico Prostático (PSA) e o exame digital da próstata. No entanto, paralelamente, temos um terceiro fator de grande interesse, a Testosterona (TT) que, sabidamente, está envolvida em sua etiopatogenia. Como a testosterona contribui para o crescimento do câncer da próstata, é possível que o bloqueio parcial desse hormônio possa reduzir a incidência dessa doença. Diversas outras variáveis clínicas, patológicas e biomoleculares estão em estudo e podem se tornar, de forma isolada ou conjunta, adjuvantes na construção de novos modelos diagnósticos e prognósticos (SROUGI; SIMON, 1996).

Os andrógenos desempenham um importante papel durante a diferenciação e o desenvolvimento da próstata normal, mas são também responsáveis pela iniciação e pela manutenção da hiperplasia benigna e do câncer prostático. Desses andrógenos, 95% correspondem à testosterona, produzidas pelas células de Leydig dos testículos, por estimulação do hormônio luteinizante (LH) da hipófise que, por sua vez, é regulado pelo hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) do hipotálamo (GRIFFITHS; MORTON; NICHOLSON, 1997).

O mecanismo de ação dos andrógenos sobre a próstata constitui uma sequência integrada de eventos. Inicialmente, a testosterona atravessa a membrana plasmática das células por interação hidrofóbica com os fosfolípidios e é metabolizada no núcleo em diidrotestosterona (DHT) através de uma reação catalisada pela enzima 5 alfa-redutase presente no envoltório nuclear do estroma prostático (MEIKLE, 1985).

A DHT, um andrógeno mais potente que a TT é o principal hormônio trófico da próstata, liga-se com grande afinidade a receptores do crescimento androgênicos (AR), uma proteína nuclear que é expressa na maioria das células prostáticas epiteliais e do estroma (IWAMURA et al., 1994).

Esses sinais da DHT regulam a transcrição de genes específicos, tais como do antígeno específico da próstata (PSA), ou de proto-oncogene, como os *C-MYC*, *C-FOS* ou *C-JUN*, que codificam proteínas envolvidas no processo normal de proliferação celular, dados que estimulam o estudo da correlação desse marcador tumoral com o hormônio testosterona (AARONSON, 1991). O PSA, inicialmente identificado no líquido seminal, subsequentemente na próstata e no soro, está em uso clínico para diagnóstico e seguimento do câncer prostático desde 1986 (THOMPSON et al., 2004).

Os métodos mais utilizados para a determinação do PSA referem como normais, os valores entre 2,5 ng/ml e 4,0 ng/ml. Existem outras fontes produtoras de PSA no corpo humano, como glândulas para-uretrais, tecido mamário normal ou neoplásico, líquido amniótico e raramente, algumas neoplasias ovarianas. Entretanto, a quantidade produzida nesses tecidos não consegue alterar de forma significativa sua concentração plasmática. O gene regulador desse antígeno específico prostático está relacionado aos hormônios masculinos, tendo vida média sérica em torno de 2,2 dias. O metabolismo do PSA permanece em grande parte desconhecido, embora estudos recentes, sugiram que o mesmo se processe principalmente em nível hepático (BERGER et al., 2005).

Ainda se sabe que para cada grama de hiperplasia prostática, o PSA sérico eleva-se em 0,3 ng/ml, enquanto que cada grama de câncer eleva o mesmo em 3,0 ng/ml. O PSA é um marcador tecidual para as doenças da próstata, porém não tumor específico. É um antígeno com grande sensibilidade por se encontrar elevado em diversas situações de natureza benigna, como hiperplasia, prostatites, e infartos prostáticos, além de ter seus valores também supostamente alterados por relações sexuais, masturbação, exame digital da próstata, manipulações endoscópicas uretrovesicais, biópsias e ressecções endoscópicas da próstata. Por isso sua especificidade para o câncer fica comprometida em virtude da diversidade de fatores que o modificam (SCARDINO, 2005).

O exame digital da próstata aparentemente não interfere de modo significativo nos níveis séricos de PSA, ou seja, quando há aumento da concentração sérica do PSA após o exame digital da próstata, estes geralmente não alteram a conduta clínica, entretanto alguns estudos recomendam sua coleta somente após 48 horas do exame digital. A influência da atividade sexual sobre os níveis de PSA também permanece controversa, seguindo as mesmas orientações do toque retal. Algumas substâncias como a finasterida e a dutasterida, utilizados

no tratamento da hiperplasia prostática, podem apresentar alterações nos níveis séricos do PSA principalmente quando utilizadas por mais de seis meses (REIS; CASSINI, 2010).

Na avaliação do câncer da próstata (CaP) existem informações importantes que o valor do PSA pode fornecer, como a probabilidade da doença estar ou não restrita ao órgão. Por outro lado, a concentração sérica do PSA é também utilizada na monitorização do tratamento e prognóstico. Em pacientes submetidos à prostatovesiculectomia radical, níveis detectáveis desse marcador sugerem recorrência ou doença em situação metastática (VATTEN et al., 1997).

Após tratamento com radioterapia, três aumentos consecutivos do PSA, acima do seu valor normal, estão associados à falha do tratamento. No caso de doença avançada, o PSA é provavelmente, o melhor marcador da eficácia do tratamento, sendo que seu aumento secundário é preditivo de falência em casos de tratamento hormonal de primeira linha (WARD; MAUL, 2005; D'AMICO et al., 2005).

Em pacientes com doença metastática, que recebem deprivação androgênica, o nível do PSA deve baixar e tanto o valor laboratorial normal, como seu percentual de declínio podem traçar o prognóstico evolutivo da doença. Aqueles pacientes cujo nível do PSA torne-se indetectável ou diminui 90% ou mais, aos 3 e 6 meses após o início do tratamento, experimentarão muito provavelmente uma maior sobrevida (STEPHENSON, 2002).

A dosagem do PSA fornece informações importantes que podem ser usadas no momento do rastreamento, diagnóstico, durante o estadiamento e na decisão terapêutica a ser empregada. Quanto mais elevado o valor do PSA, maior a chance de doença localmente avançada ou disseminada. Determinações periódicas do PSA devem ser realizadas para diagnóstico da recidiva do câncer prostático após seu tratamento; detecção precoce da recidiva bioquímica requer naturalmente um tratamento complementar. Estes fatos têm grande importância também no estudo da evolução e prognóstico da doença, com grande impacto na qualidade de vida e relevância na predição da sobrevida desses pacientes (ABOUASSALY et al., 2007).

Já a testosterona, principal hormônio do homem, responsável por manter as características sexuais, a fertilidade, a massa muscular e a função sexual, apresenta um declínio gradual e progressivo com o envelhecimento masculino. Aproximadamente 19% dos

homens entre 60 e 69 anos, 26% entre 70 e 79 anos e 49% de indivíduos acima dos 80 anos irão apresentar queda nos níveis séricos do referido hormônio e de maneira inversa irão apresentar de forma lenta e gradual um aumento em seus níveis de PSA, esses dois eventos se desenvolvem de forma concomitante e por sabermos da relação existente entre a testosterona e a neoplasia maligna da próstata, é intrigante a compreensão desse mecanismo de aparecimento da neoplasia da próstata em uma faixa etária que se situa justamente no período em que o referido hormônio encontra-se em declínio (MORGENTALER, 2007).

Estas alterações metabólicas hormonais ocorrem e estudos que possam estar esclarecendo suas relações e facilitando a compreensão do processo evolutivo pós-cirúrgico do câncer da próstata são necessários, ainda existindo várias controvérsias e pouca clareza na literatura. Não existem ensaios clínicos randomizados que já apresentem as evidências necessárias para a prática clínica, situação que motiva a realização de novas pesquisas.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar o comportamento e correlação dos níveis séricos da testosterona e do PSA em pacientes idosos com câncer da próstata submetidos à prostatovesiculectomia radical.

2.2 Específicos

- ✓ Correlacionar os níveis de testosterona e a idade entre os pacientes tratados do câncer da próstata e dos pacientes sem esta neoplasia;
- ✓ Correlacionar os níveis do PSA e a idade entre os pacientes tratados do câncer da próstata e dos pacientes sem esta neoplasia;
- ✓ Comparar os níveis séricos do PSA entre os pacientes tratados do câncer da próstata e sem esta neoplasia;
- ✓ Comparar os níveis séricos da testosterona entre os pacientes tratados do câncer da próstata e sem esta neoplasia;
- ✓ Correlacionar a média do PSA e da testosterona nos períodos pré e pós-operatório dos pacientes tratados do câncer da próstata.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Câncer da Próstata

O Câncer da próstata é o tumor sólido não cutâneo de maior incidência em homens acima de 50 anos de idade, representando mais de 40% dos tumores que atingem o sexo masculino nessa faixa etária. Segundo o American Cancer Society (ACS), em 2002 nos Estados Unidos da América (EUA), foram diagnosticados 198.100 novos casos e 35.200 homens morreram em decorrência da doença, enquanto na Europa 134.000 diagnósticos foram realizados e 32.100 foram a óbito. Desses pacientes, 20% tinham história familiar. A incidência aumenta com o envelhecimento masculino e varia também de acordo com a raça e a localização geográfica. Os países escandinavos e o Canadá apresentam a maior incidência mundial do câncer da próstata, enquanto nos países orientais a frequência é até 25 vezes menor; a incidência na China é de 0,8/100 mil enquanto que nos EUA é de 100 /100 mil. Em afro-americanos, ela é 60% maior que a observada em Shangai (HERING, 2003).

Nas estatísticas americanas, a incidência em homens negros é maior que em brancos (proporção de 2:1), fato não observado no Brasil. Segundo Jemal et al. (2002) na incidência de câncer da próstata em homens mais jovens, os negros são 60% mais acometidos que os homens brancos, com 200% a mais de mortalidade. A Sociedade Brasileira de Urologia estimou que no Brasil, em 2013, teremos 60.000 novos casos de câncer da próstata, resultando em cerca de 12.000 óbitos. Vale ressaltar que apenas um terço desses homens morrerá especificamente em decorrência do tumor. Na década de 1970, a maioria dos casos, cerca de 70%, tinha diagnóstico em fase avançada. Atualmente esses números estão bastante modificados, tendo 80% dos pacientes o diagnóstico ainda com a doença localizada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2011).

Stamey et al. (2000), verificaram que o tempo de duplicação tumoral do câncer da próstata é lento, variando entre dois a quatro anos. Esses dados são confirmados em seu estudo clínico em pacientes portadores de câncer da próstata localizado e não tratados. A progressão local foi observada em 42% a 83% dos pacientes em seguimento de seis anos e só 6% a 16% morreram do tumor. As metástases ósseas podem ocorrer em até 12 anos após o diagnóstico.

O câncer da próstata surge em geral na zona periférica, 85% e os demais em outra parte da glândula. Os tumores da zona transicional produzem em torno de quatro vezes mais PSA que os da zona periférica, embora em geral, sejam biologicamente menos agressivos. Algumas linhagens de tumores prostáticos não tem expressão laboratorial de PSA e, portanto são de difícil diagnóstico e péssimo prognóstico. Após o advento do PSA, 20% dos tumores de próstata já apresentam metástases no momento do seu diagnóstico (JEMAL et al., 2002).

Dos pacientes em tratamento hormonal, 80% ficarão hormônio-resistentes entre 18 e 36 meses e 85% terão metástases ósseas. Nos pacientes em que surgem metástases ósseas, o tempo de sobrevivência em geral, é de 20 a 30 meses. Dos pacientes que recebem tratamento curativo para os tumores localizados, 30% reincidem. A disseminação linfática atinge, em geral, os gânglios obturadores e ilíacos enquanto que a hematogênica irá situar-se nos ossos do esqueleto axial (JEMAL et al., 2002).

O câncer da próstata tem uma expressão clínica pequena em relação à incidência, pois em 30% das necropsias encontram-se o tumor e somente 1% a 2% da população manifestará a doença. Em torno de 40% dos homens entre 60 e 80 anos de idade têm foco microscópico de adenocarcinoma bem diferenciado e esses tumores, quando menores que 0,5 cm³, são muito pouco agressivos e denominados de latentes. Isso comprova sua maior incidência em indivíduos mais idosos, o que contribui para teoria de ser esse tumor relacionado diretamente ao envelhecimento masculino. Entre 3% e 5% dos homens morrerão de câncer da próstata e 10% desenvolverão doença clínica. Alguns fatores podem influenciar na evolução do câncer prostático, como o grau histológico, o volume tumoral e o estágio na ocasião do diagnóstico. Quando o volume do tumor primário é menor que 3 cm³, as metástases raramente acontecerão e quando tiver mais que 12 cm³, quase sempre ocorrerão. Em uma série de 962 casos de câncer prostático diagnosticados por biópsia, 77% foram detectados com um, 91% com dois, 97% com três e 99% com quatro procedimentos (CATALONA et al., 2002).

A classificação histológica utilizada para o câncer da próstata foi proposta por Gleason em 1980. Quando o seu valor é de 2 a 4, 80% dos pacientes sobrevivem 15 anos, de 5 a 7, 40% sobrevivem a este mesmo período e de 8 a 10, mais de 90% morrerão antes deste prazo. A presença de neoplasia intra-epitelial (PIN), uma lesão reconhecida como precursora do câncer prostático, foi correlacionada a um risco 15 vezes maior da doença. Com o aumento na taxa de diagnóstico mais precoce nos últimos anos, a incidência de metástases ganglionares

caiu de 20% a 40% nas décadas de 1970 e 1980 para 4% a 6% nos últimos anos (BOGLIOLO, 2011).

Os fatores ambientais são de grande importância quando relacionados ao câncer da próstata, ao se estudar a incidência desta doença em populações de imigrantes que normalmente não apresentariam uma grande incidência do problema, observa-se um aumento significativo no número de casos, fornecendo, talvez, o maior argumento a favor do papel das influências do ambiente na manifestação da doença. Uma das maiores características da dieta ocidental é o seu alto teor de gorduras e calorias. Correlaciona-se o consumo per capita de gordura com a mortalidade por câncer de próstata, principalmente relacionada à gordura saturada, proveniente da carne animal. Quando os tipos de gordura são estudados separadamente, existe uma fraca evidência de que ácidos graxos ômega 3 de cadeia longa exerçam algum papel protetor enquanto o ácido alfa-linoleico seja um fator de risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

Segundo o Health Professionals Follow-Up Study, homens com um consumo > 2 mil mg de cálcio/dia, demonstraram um risco 4,6 vezes maior de apresentarem a doença, em relação aos indivíduos do grupo controle. O selênio, também avaliado, demonstrou uma redução de 67% na incidência do câncer da próstata em relação ao grupo controle. Do mesmo modo, no Alfa-Tocoferol Beta Caroteno Cancer Prevention Study, um grupo de 29.133 homens foi randomizado quanto à administração de alfatocoferol (50 mg/dia). Aqueles que receberam 50 mg/dia de vitamina E apresentaram 35% menos câncer de próstata que o grupo controle. Estes achados levaram ao desenvolvimento de um protocolo chamado SELECT – (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) (KLEIN et al., 2001).

As dietas ricas em gordura animal podem estar relacionadas com maior incidência do câncer de próstata por provocarem maior biodisponibilidade do hormônio masculino. Dietas com baixo teor de gordura podem provocar queda de até 30% dos níveis de testosterona plasmática. A testosterona tem um papel importante no câncer da próstata, provocando a proliferação da célula neoplásica. Elementos como o zinco, selênio, os betacarotenos, a vitamina E e a soja seriam fatores protetores contra o câncer prostático (CALLE, et al., 2003).

Dois estudos (CLARK et al., 1996; HEINOMEN et al., 1998), demonstraram a associação do licopeno encontrado sobre tudo no tomate e seus derivados e a proteção contra o câncer da próstata. Seu efeito provavelmente está relacionado à sua forte ação antioxidante,

a maior entre os carotenos. Quanto às leguminosas, existe um grande interesse nos efeitos anticarcinogênicos da genisteína, uma isoflavona encontrada na soja que apresenta atividade estrogênica fraca e que causa aumento nos níveis de globulina transportadora dos hormônios sexuais, diminuindo os níveis séricos da testosterona livre, biologicamente ativa.

Fatores genéticos também são relevantes na ocorrência do câncer prostático. Homens com parentes próximos (primeiro grau) que tenham câncer da próstata têm 2,5 vezes mais chance de desenvolver a doença. Se tiverem dois parentes de primeiro grau, o risco aumenta em cinco vezes e com três parentes aumenta para onze vezes. Nos casos hereditários, o câncer da próstata pode manifestar-se mais precocemente, muitas vezes antes dos cinquenta anos de idade, porém não existem trabalhos que sugiram ser este um fator de doença mais agressiva. Pelo menos cinco genes distintos já foram descritos e relacionados aos casos familiares de câncer da próstata. Os genes implicados e mapeados são: HPC1 (1q24 - 25), de aparecimento precoce, tumor de alto grau e estádios avançados ao diagnóstico, muito acometidos na mesma família. HPCX (xq27 - 28), com fenótipo desconhecido, estrutura e funções indefinidas, não relacionadas ao receptor andrógeno. CAPB (1p36) apresenta perda frequente da heterozigose em tumores do sistema nervoso central, história familiar desses tumores, não relacionado à idade de aparecimento, estrutura e função desconhecidas. HPC2 (1q42, 2 - 43, distal ao HPC1), aparecimento precoce da doença, outras características desconhecidas e PcaP (1q42, 2 - 43), caracteriza-se pelo aparecimento precoce, fenótipo desconhecido e estrutura indefinida (RUBIN; DE MARZO, 2004).

É imprescindível que no *screening* para o câncer prostático utilize-se além do PSA, o exame digital da próstata. A Sociedade Brasileira de Urologia recomenda que estes exames sejam realizados em homens a partir dos 45 anos, ou aos 40 anos para aqueles que tenham parentes de primeiro grau comprovadamente com câncer da próstata.

O exame físico permanece como uma ferramenta relevante para o diagnóstico, mesmo com a evolução dos métodos complementares como o PSA, a ultrassonografia e a biópsia. A consistência da próstata que normalmente é amolecida, semelhante à borracha ou superfície da região tenar da mão, pode encontrar-se endurecida ou mesmo pétreia, com perda dos limites de suas regiões laterais ou das vesículas seminais. A perda da mobilidade e fixação da próstata à parede do reto é um sinal de doença avançada. A maioria dos casos de câncer está localizada na região periférica e pode ser detectada durante o exame digital da próstata

quando o seu volume é maior que 0,2 cm³. A presença de anormalidades no exame digital significa câncer em 15% a 40% dos casos (AUS et al., 2001).

No exame físico, a probabilidade de um homem com o toque retal suspeito estar com câncer é de quase um em três (valor preditivo positivo – VPP = 22% a 34%). A probabilidade aumenta quando esta suspeita é encontrada em homens com hiperplasia prostática benigna, geralmente mais idosos. Para valores de PSA maiores que 4,0 ng/ml, o exame digital combinado com ao PSA serve efetivamente para a investigação do diagnóstico precoce do câncer da próstata, por suas altas taxas de detecção (NETTO JÚNIOR, 1999).

Antes de se realizar o exame digital da próstata, devemos fazer uma inspeção da região perianal, para afastar patologias hemorroidárias, fissuras ou carcinomas anais, que podem ser causa de dor e prejudicar o exame adequado. São também obtidas informações como: Estado do esfíncter anal; estado das fezes dentro do reto; presença ou não de tumores do reto alcançáveis pelo dedo do examinador; presença ou não de dor na próstata, vesículas seminais e reto, o que pode indicar presença de processos inflamatórios; avaliação do tamanho da próstata; avaliação da mobilidade da mesma; avaliação da presença de nódulos suspeitos de câncer da próstata; avaliação da consistência da próstata; avaliação das bordas, limites e simetria prostáticas (JUCÁ, 1997).

Vale ressaltar que na fase inicial do câncer da próstata os sintomas podem estar completamente ausentes. Além disso, a maior parte da sintomatologia urológica que acomete o homem na faixa etária em que o câncer da próstata predomina, corresponde a sinais e sintomas de hiperplasia nodular da próstata, o que dificulta mais ainda o diagnóstico desta neoplasia. Já na fase avançada da doença, este tumor pode manifestar-se com dores ósseas decorrentes de metástases à distância, alteração do fluxo urinário com evolução para retenção, hematúria, linfadenopatia pélvica, edema de membros inferiores e caquexia que evolui para o óbito. O exame digital da próstata se torna, assim, uma etapa importante do exame físico na avaliação do câncer da próstata (HUGGINS; HODGES, 1941).

Vários parâmetros podem ser utilizados para definir o prognóstico de pacientes com adenocarcinoma da próstata: o estado tumoral, o seu grau histológico de diferenciação celular, o volume da neoplasia, o conteúdo de DNA do tumor e as medidas do PSA. A correlação entre essas variáveis tem elevado o grau de previsibilidade de seu prognóstico e conseqüentemente a sobrevida destes pacientes (CARTER; PARTIN, 2002).

3.2 O Comportamento Metabólico da Testosterona

A Testosterona é um hormônio esteroide produzido nos homens, em quase sua totalidade pelas células de Leydig do testículo em resposta à estimulação pelo hormônio luteinizante (LH), uma gonadotrofina secretada pela hipófise anterior. É importante destacar que os testículos não são a única fonte de andrógenos no organismo, as glândulas adrenais produzem androstenediona e diidroepiandrosterona, que constituem cerca de 5% do total de andrógenos circulantes. No interior da próstata, a própria testosterona é convertida em DHT, um metabólito com atividade androgênica sete vezes mais potente. Considera-se a DHT o principal mensageiro intracelular estimulador da expressão oncogênica (McCONNELL, 1995).

Os níveis de testosterona no homem, começam a diminuir a partir dos 40 anos de idade, com o envelhecimento. O nível sanguíneo total de testosterona cai em média, 1% ao ano. Mas não é somente a diminuição da produção que causa a escassez do hormônio. Com o envelhecimento masculino, passa a haver o aumento das proteínas sanguíneas de transporte que se unem à testosterona e assim bloqueiam o hormônio, impedindo que fique livre para exercer sua ação biológica. A concentração de testosterona no organismo de um homem adulto ainda não afetado pelo envelhecimento varia entre 350 e 1.015 ng/dL e flutua no decorrer do dia (ritmo circadiano). Há leve variação em torno desse intervalo, conforme o tipo de ensaio usado em laboratório, que fica entre 300 ou 350 ng/dL (valor mínimo) e 870 ou 1.015 ng/dL (valor máximo). Os valores podem ser até 30% mais altos nas primeiras horas da manhã em relação à noite, no período entre 18 e 22 horas, quando os níveis estão mais baixos. Essa flutuação ao longo do dia também diminui com o envelhecimento, e os homens mais idosos podem, assim, ter ereções matutinas com menos frequência (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

Embora muitos apresentem deficiência de testosterona no decorrer do envelhecimento, existe grande diversidade individual. Há homens de idade avançada cujos níveis estão dentro do intervalo normal, e também é possível observar indivíduos mais jovens com sinais precoces de deficiência de androgênios. As diferenças podem decorrer de fatores genéticos e ambientais, assim como do estilo de vida, e não somente do envelhecimento masculino. O quadro clínico do envelhecimento masculino pode ser tão variado quanto às diversas funções do hormônio no organismo humano (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

Há mais de um século sabe-se que alguns tumores apresentam o seu crescimento influenciado pela presença de hormônios esteroides sexuais. No campo da uro-oncologia relatou-se que a maioria dos pacientes com câncer da próstata avançado apresentava regressão clínica importante após a orquiectomia bilateral ou administração de estrógenos. Os homens castrados antes da puberdade tem incidência muito menor de câncer da próstata. Foi descrito também que a administração diária de testosterona a dois pacientes (um dos quais já havia sido castrado) com CaP metastático levou ao aumento da fosfatase ácida (HUGGINS; HODGES, 1941).

Desde então, muito debate sobre a associação entre testosterona, que é o principal andrógeno em circulação, e CaP tem ocorrido. Primeiramente, surgiu a hipótese de que os homens com níveis endógenos mais elevados de testosterona poderiam ter um risco aumentado para o desenvolvimento do CaP. Mesmo que a maioria dos estudos (STATIN, et al., 2004) não tenha encontrado correlação entre testosterona sérica e o futuro desenvolvimento de CaP, um estudo de Gann et al., demonstrou uma correlação positiva entre os níveis de andrógenos e o CaP, sugerindo uma potencial implicação de sua utilização com o risco de desenvolvimento do CaP. Posteriormente, verificou-se que a taxa de CaP em estudos de homens submetidos à terapia de reposição com testosterona (TRT) foi semelhante àquela da população geral (RHODEN; MORGENTALER, 2004).

O Food and Drug Administration (FDA) declarou que a TRT é contraindicada a homens com CaP conhecido ou suspeito, mas não justifica essa contraindicação. No "Clinical Practice Guideline" a Sociedade Americana de Endocrinologia posiciona-se contra a TRT em homens com CaP, mas reconhece que ainda não há evidências disponíveis para contraindicar a TRT (BHASIN et. al., 2006).

Modelos animais mostraram que o aumento nos níveis de testosterona plasmática se correlaciona positivamente com o crescimento de carcinoma prostático o que infere a provável correlação em humanos (STEPHENSON, 2002). Em um relato de caso, Pearson (1957), descreveu um paciente com dor óssea por metástases que se tornou assintomático após a administração diária de testosterona, um efeito que durou por 9 meses. Fowler e Whitmore (1981) também realizaram um estudo em 52 pacientes com metástases ósseas de CaP que receberam TRT, Destes quarenta e cinco apresentaram progressão tumoral.

Prout e Brewer (1967) administraram testosterona diariamente por 13 a 26 dias em homens com CaP localmente avançado ou metastático. Seis pacientes haviam sido submetidos à castração ou a outro tratamento de deprivação hormonal anteriormente. (bloqueio da ação periférica ou da síntese da testosterona). Esses autores descreveram que as variações nos níveis de fosfatase ácida foram "extremamente variáveis" e que a maioria dos pacientes "apresentou uma melhora na percepção de bem-estar e alguns relataram uma vaga diminuição da dor".

Esses dados controversos podem ser interpretados com base na hipótese de que a testosterona estimula o tecido prostático de maneira dose-dependente apenas até um ponto de "saturação" (FOWLER; WHITMORE, 1981). Tal teoria fundamentada pelas observações de que a administração de testosterona causa progressão tumoral em homens previamente castrados tem um mínimo efeito no PSA e no volume prostático em homens hipogonádicos (MARKS et al., 2006) o que não afeta os parâmetros em homens normais (BHASIN et al., 2001; COOPER et al., 1998).

De maneira complementar, Marks et al. (2006) demonstraram que, em um ensaio clínico randomizado controlado de TRT ou placebo por seis meses em homens hipogonádicos, a TRT aumentou significativamente os níveis séricos de testosterona, tendo um mínimo efeito no PSA e sem quaisquer efeitos nos níveis de testosterona no tecido prostático, diidrotestosterona, histologia, expressão gênica, incidência de câncer ou severidade. Esses dados sugerem que há um mecanismo de reconhecimento e absorção mínima pela próstata, da testosterona exógena administrada aos homens hipogonádicos. Isso levaria a hipótese de que, após alcançar níveis séricos mínimos necessários para a manutenção da expressão gênica, a suplementação adicional de testosterona não iria levar a efeitos androgênicos adicionais, mediados por receptor. Contudo, deve ser ressaltado que a maioria desses pacientes apresentava níveis de testosterona sérica limítrofes e que eles foram tratados por somente seis meses.

Há poucos casos relatados na literatura que demonstram uma suposta ativação de CaP latente (sub-clínico) em homens hipogonádicos que receberam TRT. Essa associação é fraca para tecer considerações sobre causalidade, no entanto o suposto risco da associação entre a testosterona e o câncer da próstata tem limitado seu uso em indivíduos com história familiar, como também tem conduzido inúmeras pesquisas relacionadas ao assunto (LOUGHLIN; RICHIE, 1997).

3.3 Comportamento metabólico do Antígeno Específico Prostático

As pesquisas em biologia molecular trouxeram grandes avanços na compreensão da gênese e progressão de várias neoplasias urológicas e possibilitaram o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas baseadas nestes conhecimentos. Neste sentido, os marcadores tumorais são muito importantes. Desde sua identificação e introdução como um efetivo marcador biológico nos anos 1970 e sua utilização na prática clínica na década de 1980, o PSA tem grande impacto no *screening*, diagnóstico, tratamento e análise terapêutica do câncer da próstata. Trata-se de uma glicoproteína de 34 Kd, constituída de aproximadamente 240 resíduos de aminoácidos, semelhante à calicreína humana. Inicialmente isolado no líquido seminal e posteriormente no soro, sua forma molecular exibe cinco epítomos que funcionam como antígenos para os anticorpos utilizados nas análises e ensaios clínicos. É produzido nas células epiteliais com grande concentração nos ductos e ácinos das células prostáticas em níveis um milhão de vezes superior às concentrações plasmáticas (FONSECA, 2003).

O PSA é identificado na circulação sistêmica sob três formas: a livre com baixa concentração, pequena vida média, rapidamente filtrada nos glomérulos renais e de forma similar à encontrada no ejaculado. As formas conjugadas representam maior concentração sérica e estão ligadas as enzimas alfa-1-antiquimotripsina e alfa-2-macroglobulina com vida plasmática de 2,2 a 3,2 dias e metabolizadas a nível hepático (ERNSTOFF; HEANEY; PESCHEL, c1998).

O potencial de utilização no *screening* do câncer da próstata tem sido demonstrado em um estudo que diminuiu o ponto de corte do PSA que era de 4,0 ng/ml para 2,5 ng/ml, indicando biópsia prostática quando ocorressem valores superiores a este (CATALONA et al. 2000). Níveis de PSA de 2,5 a 4 ng/ml podem evidenciar câncer clinicamente significativo em 13% a 22% dos casos. Em níveis de PSA entre 4,1 e 10ng/ml o câncer foi detectado em cerca de 27% a 33% e acima de 10 ng/ml a incidência foi acima de 50% de neoplasias. O PSA acima de 10 ng/ml é altamente indicativo de doença não confinada ao órgão e invasão extracapsular. Acima de 20 ng/ml é sugestivo de doença extra-prostática. É estimado que na hiperplasia nodular prostática cada grama de tecido eleva os níveis séricos do PSA em cerca de 0,31 ng/ml, enquanto que cada grama de tecido neoplásico maligno eleva o PSA em 3,5 ng/ml. O tempo de duplicação da massa tumoral em um câncer da próstata é cerca de 2 a 4 anos, um dos mais lentos entre os tumores sólidos humanos. Análises computadorizadas e

estudos de regressão logística associando o PSA, escore histopatológico de Gleason, neoplasia intra-epitelial (PIN), marcadores moleculares e densidade microvascular têm evidenciado maior sensibilidade no estadiamento patológico e na progressão da doença. O PSA tem aproximadamente uma sensibilidade de 58% a 92%, especificidade de 40% a 84%, valor preditivo positivo de 31% a 54% e uma acurácia de 56% a 90% (AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, 2003).

O PSA tende a elevar seus valores com o avanço gradual da idade, isto possivelmente com o desenvolvimento da hiperplasia nodular da próstata. Os valores referenciados na literatura em homens entre 40 e 79 anos de idade poderão ser utilizados em *screening* com 95% de intervalos de confiança. O uso destes valores do PSA poderá dessa forma aumentar a sensibilidade de detecção do câncer da próstata em homens jovens (OESTERLING et al., 1997).

Existe uma correlação proporcional dos valores do PSA e o volume da glândula prostática. A correlação pode ser obtida dividindo o valor do PSA pelo volume da próstata em cm³, avaliada e medida à ultrassonografia, denominada de densidade do PSA. Apenas 2% dos pacientes com hiperplasia nodular da próstata apresentam valores de PSA acima de 10 ng/ml e 25% de indivíduos com PSA entre 4 e 10 ng/ml podem apresentar histologia benigna. A relação entre o PSA livre e total tem efetivamente melhorado a especificidade do PSA quando aplicado no *screening*. Níveis maiores que 25% representam crescimento benigno e níveis inferiores a 10% estão relacionados em 60% com o adenocarcinoma. Homens em uso de finasterida, um inibidor da 5alfa-redutase, podem apresentar 50% de redução do PSA em três meses (BELLDEGRUN; KIRBY; OLIVER, 1988).

A velocidade do PSA é a mudança de seus valores ao longo do tempo. O crescimento da próstata pode ser aferido e monitorizado anualmente pelos valores do PSA. A velocidade do PSA é utilizada com um mínimo de três títulos com intervalos de dois anos. As publicações e conceitos atuais na velocidade do PSA preveem um aumento máximo de 20% ao ano e/ou 0,75 ng/ml/ano. Trabalhos recentes evidenciam que o câncer prostático apresenta crescimento do PSA de 50% a 100% ao ano e projetam com este fato, um aumento de 17,1% de valor preditivo na detecção do câncer. A velocidade de crescimento acima de 200% ao ano pode representar a presença de prostatite. Tem se demonstrado elevação nos níveis de PSA com a ejaculação, massagens prostáticas, endoscopias urinárias, manipulações da uretra

posterior, ressecções endoscópicas do órgão e biópsias trans-retais da próstata (KAISARY et al., 1999).

O PSA pode ser usado com segurança no *screening* diagnóstico e análise de estadiamento, monitorar a evolução da doença e as respostas às várias modalidades de tratamento. Seu emprego trouxe benefícios ao diagnóstico precoce do CaP, mas também controvérsias sobre o risco de detecção excessiva - *overdetection* e tratamentos desnecessários - *overtreatment*. O nadir (ponto de corte) do PSA após a prostatovesiculectomia radical, deve permanecer abaixo de 0,4 ng/ml, o que caracteriza a não evidência de progressão da doença. Níveis acima destes valores sugerem recorrência tumoral. Ele é também um importante indicador de resposta à terapia hormonal. Nesta, acima de dois terços apresentam uma remissão duradoura do PSA, 31% decrescem em níveis normais e 9% apresentam níveis indetectáveis (AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, 2009).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, transversal com grupo controle.

4.2 Local do Estudo

A pesquisa foi realizada nas dependências do ambulatório do Serviço de Urologia da Santa Casa de Misericórdia de Maceió.

4.3 População

4.3.1 Amostragem

Foram formados dois grupos de estudo, o primeiro, denominado de Grupo I, que foi constituído por 30 (trinta) indivíduos idosos, com idade igual ou superior a 60 (sessenta) anos, sem câncer da próstata ou quaisquer alterações que pudessem interferir em seus níveis de testosterona e PSA, inclusive o uso de drogas; e um segundo grupo, denominado de Grupo II, formado por 30 (trinta) pacientes idosos, também com idade igual ou superior a 60 (sessenta) anos, portadores de câncer da próstata, confirmados por biópsia, sem qualquer tratamento oncológico prévio e submetidos à prostatovesiculectomia radical trans-abdominal pela técnica de Walsh, por uma mesma equipe cirúrgica.

4.3.2 Critérios de Inclusão

Grupo I - Foram inclusos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, sem câncer da próstata.

Grupo II – Foram inclusos pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, portadores de câncer da próstata comprovado à biópsia e submetidos à prostatovesiculectomia radical pela técnica de Walsh.

4.3.3 Critérios de Exclusão

Grupo I - Foram excluídos indivíduos com idade inferior a 60 anos, portadores de câncer da próstata, com níveis de testosterona e PSA alterados, uso de drogas que alterem esses parâmetros, como bloqueio hormonal, reposição hormonal e orquiectomia cirúrgica.

Grupo II – Foram excluídos pacientes com idade inferior a 60 anos, sem câncer da próstata ou portadores da doença que tenham sido submetidos anteriormente a tratamento oncológico para o câncer da próstata e indivíduos que apresentassem recidiva da doença ou progressão metastática.

4.4 Estratégias para a Coleta de Dados

Para a coleta dos dados, os níveis de testosterona e PSA foram quantificados na fase pré-operatória, no momento da inclusão de cada indivíduo/paciente em cada um de seus grupos e posteriormente, sem tempo determinado para a primeira coleta, dentro de um intervalo de 02 (dois), 04 (quatro) e 06 (seis) meses, de forma sistemática. Nesses momentos citados anteriormente também foram colhidas informações e/ou alterações clínicas da evolução de cada um deles neste período, conforme ficha de recolhimentos de dados em anexo.

Foi utilizado para a avaliação da testosterona e do PSA o método de quimioluminescência, sendo determinados como valores normais para a testosterona nos dois grupos : 241 a 827 ng/100ml, com média de referência 534 ng/ 100ml e para o nadir do PSA : 2,5 ng/ml para indivíduos sem câncer (Grupo I) e 0,4 ng/ml para pacientes submetidos à prostatovesicuclectomia radical (Grupo II).

4.5 Instrumento Utilizado

Na coleta, foi utilizada individualmente, uma ficha de recolhimento dos dados (FRD), composta pela identificação do paciente, espaços para os valores dos níveis de PSA e testosterona, além de uma área reservada para as anotações da evolução e intercorrências clínicas a serem colhidas no início-inclusão e a cada dois meses de forma sistemática, durante seis meses.

4.6 Aspectos Éticos

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas sob o parecer cujo protocolo recebeu o número 018971/2010-37. (Anexo). O TCLE baseou-se na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

4.7 Análise dos Dados por Métodos Estatísticos

Foram analisados o tamanho da amostra, valores máximo e mínimo, a mediana, média aritmética e o desvio padrão.

Foram avaliados nos dois grupos separadamente e posteriormente comparando entre eles, os seguintes parâmetros e suas relações: Idade, valores do PSA e da testosterona.

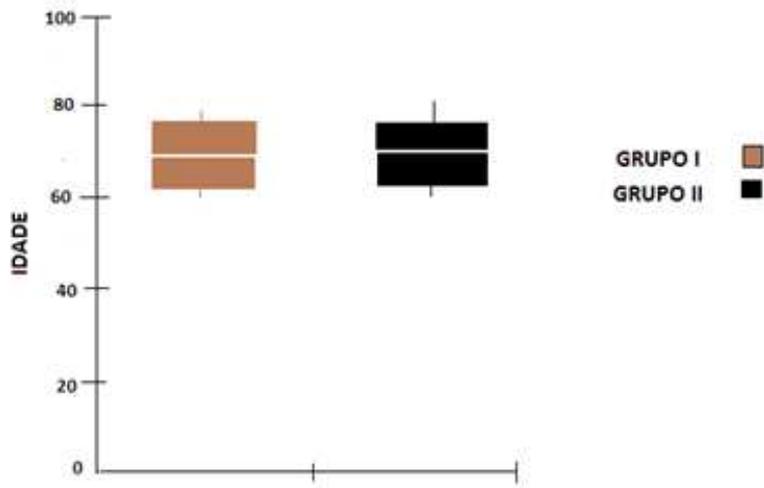
Os dados obtidos foram submetidos ao teste de Lilliefors para verificar o pressuposto de normalidade e em seguida ao teste de Levene para verificar outro pressuposto o de homogeneidade das variâncias dos resíduos, sendo esses pressupostos de parametria.

Não sendo atendidos os pressupostos, os dados obtidos nos dois grupos foram submetidos ao teste de Mann Whitney ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

Quando se avaliou a relação entre a idade nos dois grupos, não houve diferença estatística significativa nos pacientes com e sem câncer da próstata (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Relação entre as idades dos pacientes nos Grupos I e II.

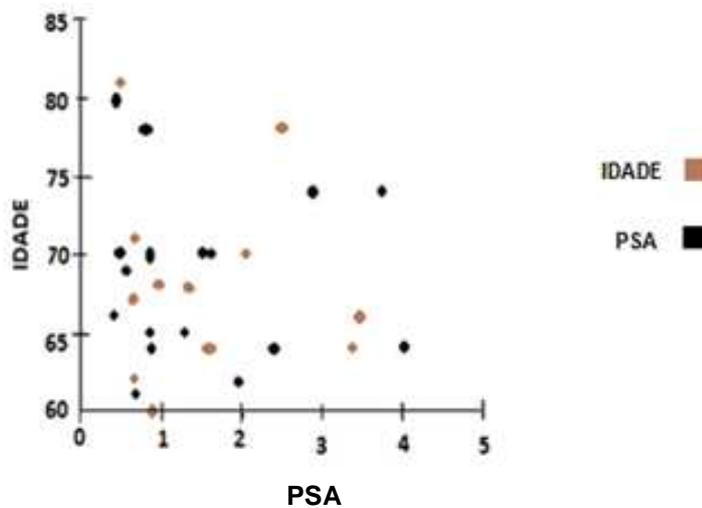


($p = 0.7542$)

Fonte: Autor, 2013.

Não se verificou correlação significativa, entre PSA e idade nos pacientes do Grupo I.

Gráfico 2 - Correlação entre o PSA e idade nos pacientes do Grupo I.

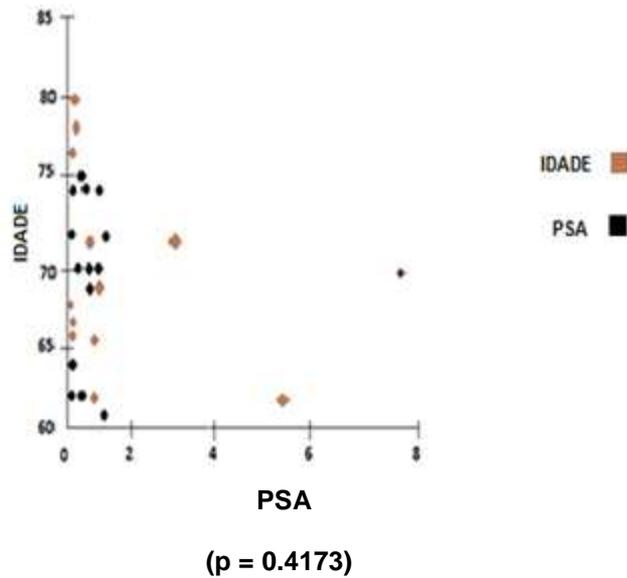


($p = 0.7962$)

Fonte: Autor, 2013.

Quando se correlacionou PSA e idade nos pacientes do Grupo II, os dados não apresentaram diferenças, logo não houve significância estatística entre esses dois parâmetros (Gráfico 3).

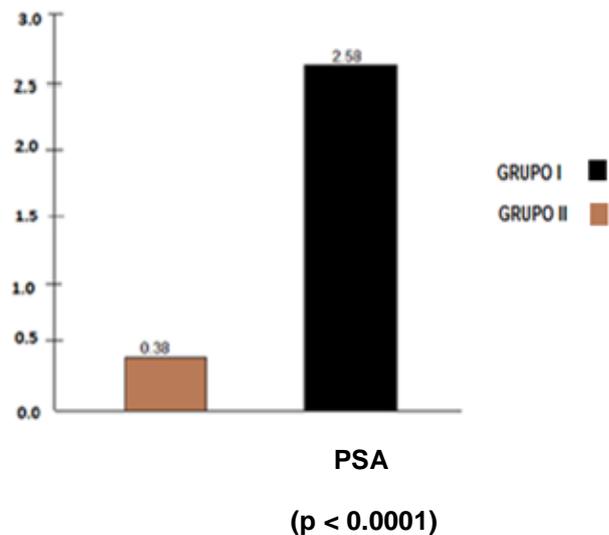
Gráfico 3 - Correlação entre o PSA e a idade nos pacientes do Grupo II.



Fonte: Autor, 2013.

Na correlação entre os valores do PSA em pacientes dos Grupos I e II, o resultado de $p < 0,0001$ indica que existe uma diferença muito significativa entre as medianas nos dois grupos, conforme o Gráfico 4.

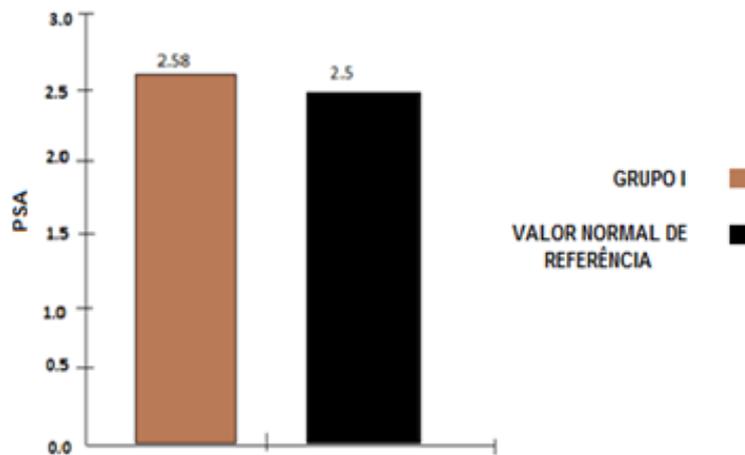
Gráfico 4 - Correlação entre os valores do PSA nos Grupos I e II.



Fonte: Autor, 2013.

Pode-se verificar no Gráfico 5, que quando comparamos a média de PSA do estudo, nos pacientes do Grupo I, relacionando aos valores normais do PSA – 2,5 ng/ml, encontramos $p = 0.8585$, indicando que não existe diferença significativa entre elas.

Gráfico 5 - Correlação entre os valores do PSA no Grupo I e valores normais de referência para o PSA.

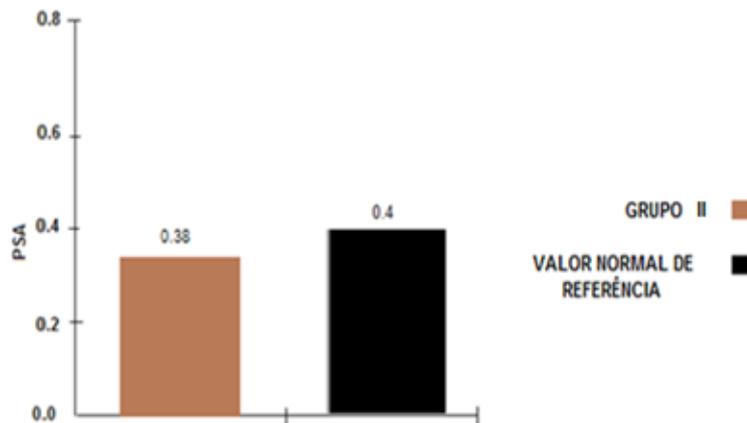


($p = 0.8585$)

Fonte: Autor, 2013.

É visto no Gráfico 6, o resultado de $p = 0,2382$ indicando que não existiu diferença estatística significativa entre a média dos níveis de PSA obtida no estudo, quando comparada ao valor da normalidade máxima aceitável, 0,4 ng/ml, para pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do câncer da próstata (Grupo II).

Gráfico 6 - Correlação entre os valores do PSA no Grupo II e valores normais de referência.

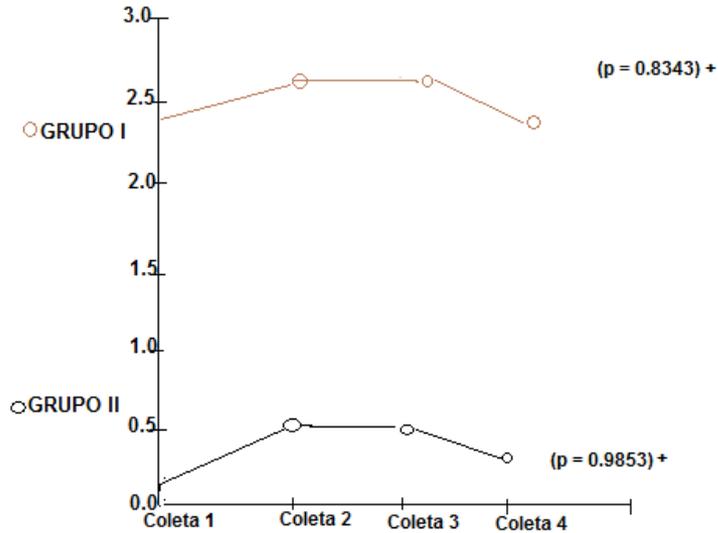


($p = 0.2382$)

Fonte: Autor, 2013.

Os resultados do Gráfico 7, indicam que não houve diferença significativa nos níveis de PSA quando comparados seguidamente nas 04 (quatro) coletas bimestrais em pacientes do Grupo I – $p = 0,8343$ e do Grupo II – $p = 0,9853$.

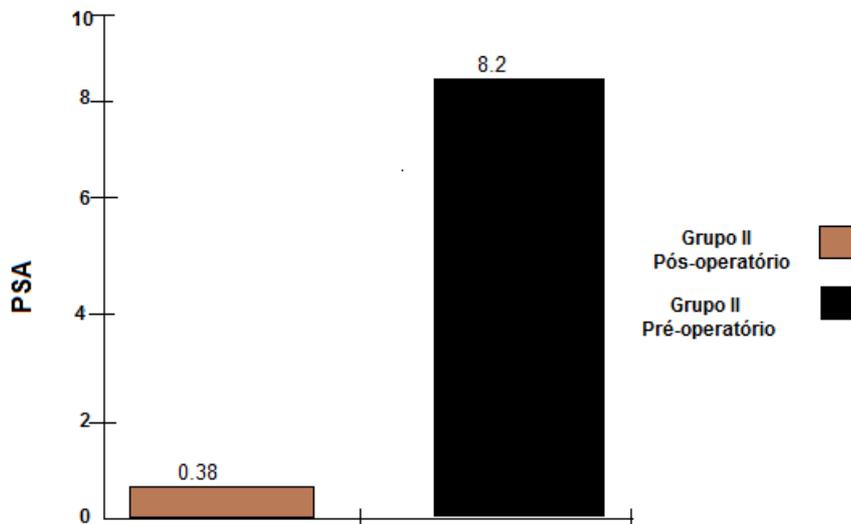
Gráfico 7 - Avaliação do PSA nas quatro coletas bimestrais nos Grupos I e II.



Fonte: Autor, 2013.

Avaliamos no Gráfico 8, os valores do PSA previamente à cirurgia e em seu pós-operatório, no Grupo II, o que nos demonstrou uma diferença significativa com $p < 0,0001$.

Gráfico 8 – Correlação dos valores do PSA, pré e pós-operatório no Grupo II.

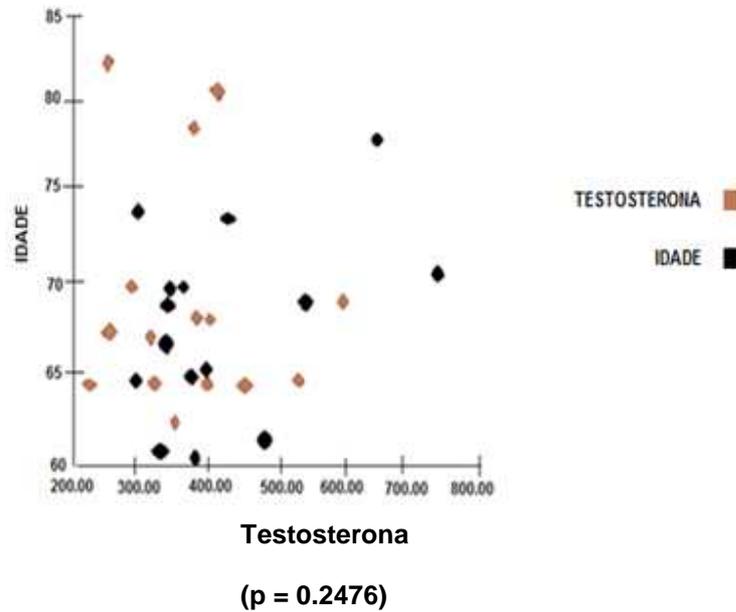


($p < 0.0001$)

Fonte: Autor, 2013.

No Gráfico 9, foi demonstrado não haver correlação significativa entre a testosterona e a idade nos pacientes do Grupo I, ($p = 0,2476$).

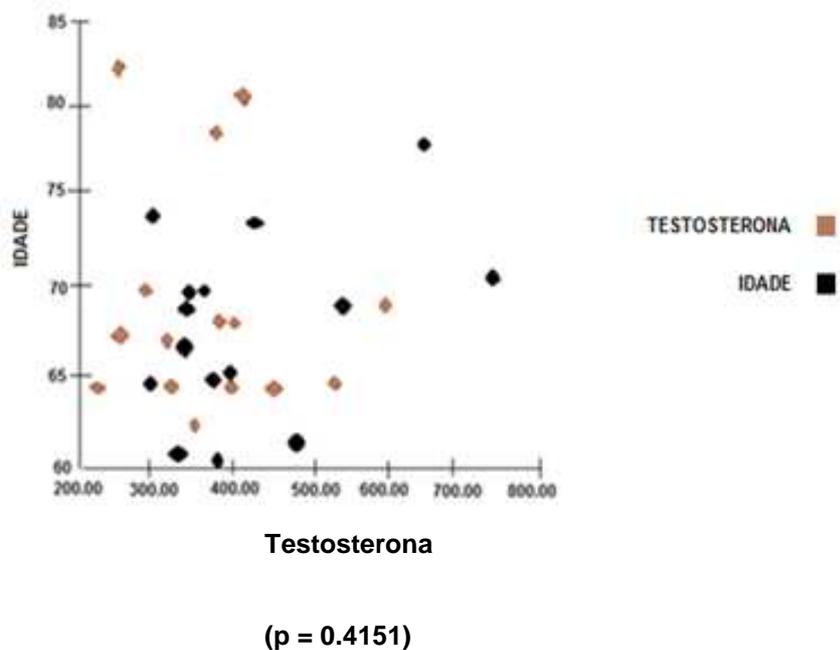
Gráfico 9 – Correlação entre a testosterona e idade em pacientes do Grupo I.



Fonte: Autor, 2013.

No Gráfico 10, o resultado de $p = 0,4151$ indica que não existe correlação significativa entre a testosterona e idade nos pacientes do Grupo II.

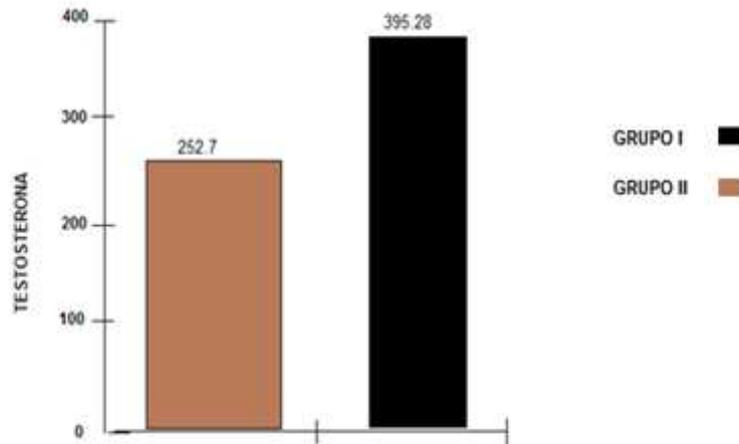
Gráfico 10 - Correlação entre a testosterona e a idade em pacientes do Grupo II.



Fonte: Autor, 2013.

O resultado indica que existe expressiva diferença percentual como também correlação estatisticamente significativa entre as medianas dos níveis de testosterona quando comparamos os Grupos I e II (Gráfico 11).

Gráfico 11 – Correlação dos valores da testosterona entre os Grupos I e II.

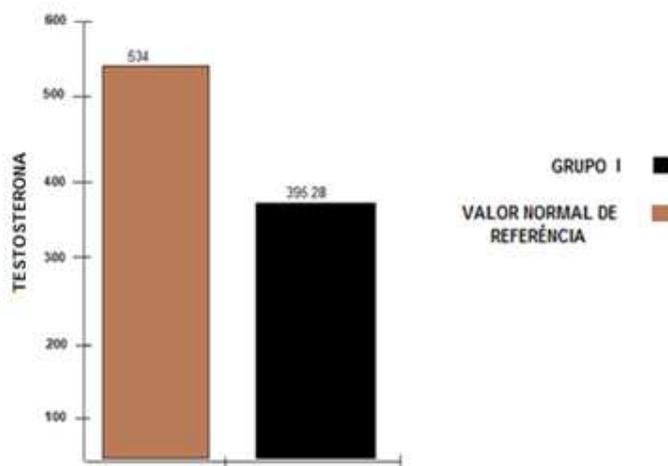


(p < 0.0001)

Fonte: Autor, 2013.

No Gráfico 12, o resultado da avaliação comparativa dos valores da testosterona e sua média no Grupo I indica que existe diferença significativa entre a média dos níveis de testosterona obtida no estudo, quando comparada à média de 534ng/100 ml, em pacientes do Grupo I.

Gráfico 12 – Avaliação comparativa dos valores da testosterona e sua média no Grupo I.

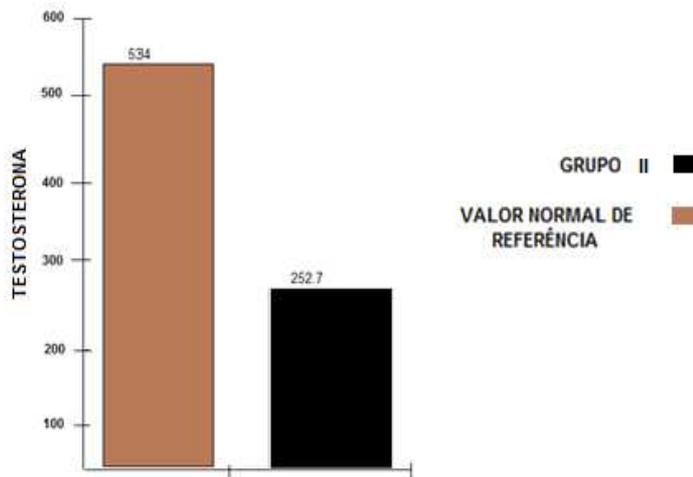


(p < 0.0001)

Fonte: Autor, 2013.

Observa-se no Gráfico 13 o resultado da avaliação comparativa dos valores da testosterona e sua média no Grupo II, indicando que existe diferença significativa entre a média dos níveis de testosterona obtida no estudo, quando comparada à média de 534ng/100 ml, em pacientes do Grupo II.

Gráfico 13 – Avaliação comparativa dos valores da testosterona e sua média no Grupo II.

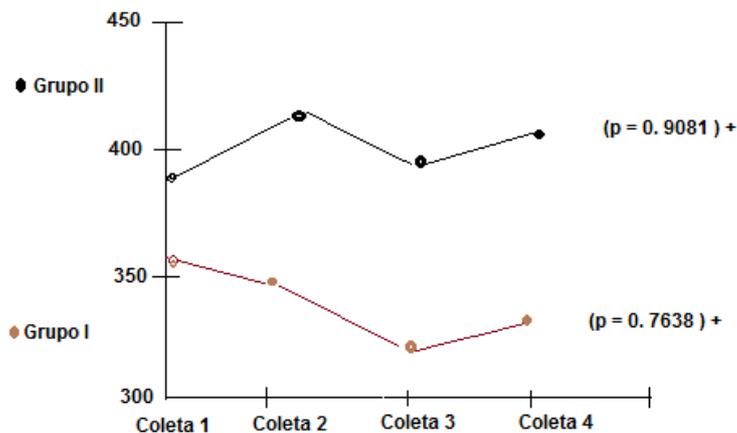


($p < 0.0001$)

Fonte: Autor, 2013.

No Gráfico 14, realizado o teste de Tukey, para a avaliação da testosterona nas quatro coletas sanguíneas bimestrais nos Grupos I e II, nota-se que não houve diferença significativa nos níveis de testosterona entre as 04 (quatro) coletas realizadas nesse estudo no Grupo I nem no Grupo II.

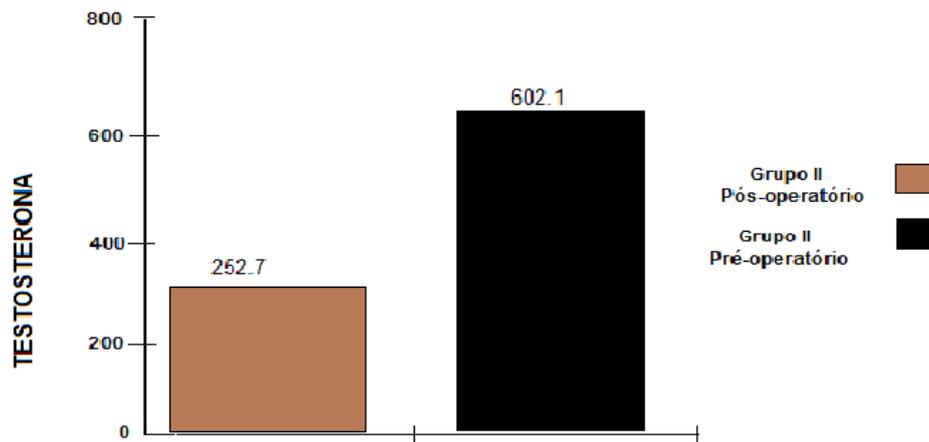
Gráfico 14 – Avaliação da testosterona nas quatro coletas sanguíneas bimestrais nos Grupos I e II.



Fonte: Autor, 2013.

Avalia-se a correlação dos valores da testosterona no pré e no pós-operatório no Grupo II, os valores da testosterona previamente à cirurgia e em seu pós-operatório, no Grupo II, o que demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre esses períodos evolutivos da doença.

Gráfico 15 – Correlação dos valores da testosterona no pré e pós-operatório do Grupo II.

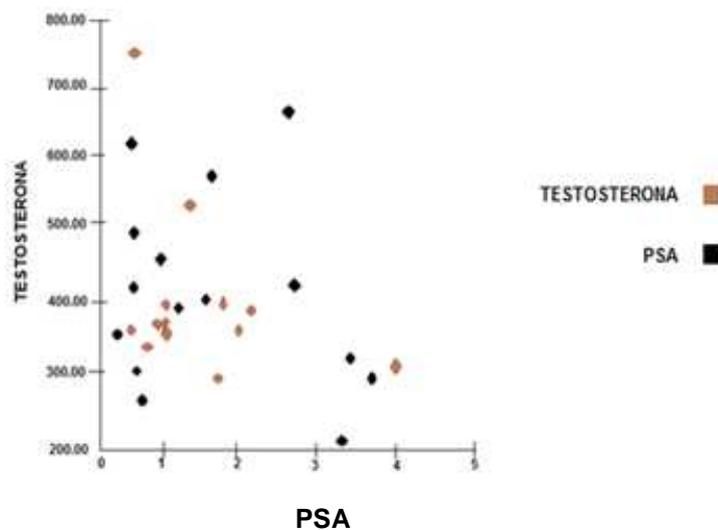


(p < 0.0001)

Fonte: Autor, 2013.

A correlação entre os valores do PSA e testosterona nos pacientes do Grupo I, indica não existir correlação significativa entre PSA e testosterona em pacientes deste Grupo.

Gráfico 16 – Correlação entre os valores do PSA e testosterona nos pacientes do Grupo I.

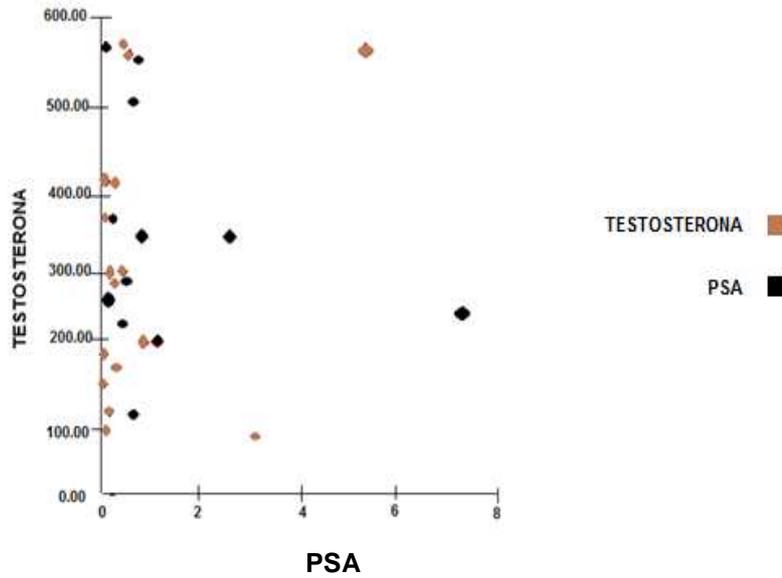


(p = 0.2291)

Fonte: Autor, 2013.

O mesmo foi observado no Grupo II, quando se realizou a correlação entre os valores do PSA e testosterona nos pacientes do Grupo II, o que indica a não existência de correlação significativa entre o PSA e a testosterona em pacientes deste Grupo.

Gráfico 17 – Correlação entre os valores do PSA e testosterona nos pacientes do Grupo II.



(p = 0.5996)

Fonte: Autor, 2013.

6 DISCUSSÃO

Avaliou-se dois grupos de indivíduos idosos, Grupo I sem câncer da próstata e Grupo II pacientes submetidos à prostatovesicuclectomia radical para tratamento de câncer da próstata, de forma separada e comparativa. Escolheram-se algumas variáveis para a análise de seu comportamento no pré e pós-operatório além de suas correlações, são elas: Idade, dosagem do PSA sérico e dosagem de testosterona sérica, avaliou-se ainda relações que estivessem envolvidas na evolução dos pacientes operados. Nesse estudo, os sujeitos dos dois grupos são idosos com idade igual ou superior aos 60 anos, portanto a relação entre as idades dos mesmos apresentou o comportamento esperado (Gráfico 1), não havendo diferença significativa entre eles e sim um pareamento entre os grupos estudados.

O envelhecimento é citado como o fator de risco mais forte para o desenvolvimento do CaP. Corroborando nossos resultados, estudos demonstraram que o CaP é uma das doenças de maior predominância em homens idosos, reconhecendo a variável idade como de grande importância na etiopatogenia, estando sua elevação, associada a uma maior incidência do câncer da próstata em idosos (GANN et al., 1996).

Nesta pesquisa ao correlacionar-se os valores do PSA com a idade nos pacientes dos dois grupos de forma separada (Gráficos 2 e 3), constatando-se que nessas amostras não encontramos correlação significativa nem no Grupo I nem no Grupo II, divergindo da literatura, em que o PSA tende a aumentar seus níveis com o avanço gradual da idade, podendo esses valores referenciados ser utilizados em *screening* com 95% de intervalos de confiança, isso eleva a sensibilidade de detecção do câncer da próstata principalmente em homens mais jovens (OESTERLING et al., 1995).

Quando utilizado como parâmetro de comparação entre os dois grupos, sem e com câncer tratado da próstata (Gráfico 4), o PSA apresentou-se de forma a confirmar seu comportamento de manter-se mais elevado nos pacientes do grupo I, sem neoplasia, onde o seu valor máximo esperado é de 2,5 ng/ml, já que os pacientes do grupo II, com câncer, já haviam sido tratados cirurgicamente e apresentaram resultados aproximados e compatíveis com os valores máximos pré-determinados como normais para a situação (0,4 ng/ml). Como neste estudo, na literatura, o valor de PSA total normal varia entre 2,5 ng/ml e 4,0 ng/ml, enquanto que os valores indicativos de recidiva ou persistência tumoral variam desde > 0,1 ng/ml até > 0,4 ng/ml. Há relato de que 100% dos homens com níveis de PSA > 0,4 ng/ml

após a prostatovesiclectomia radical apresentam recidiva tumoral, entre seis e quarenta e nove meses, portanto este é o valor mais apropriado para caracterização de recidiva bioquímica (LANGE et al., 1989).

Ao se comparar os valores de PSA aceitos como padrão de normalidade (2,5 ng/ml e 0,4 ng/ml – respectivamente para o Grupo I - indivíduos normais e Grupo II - pacientes portadores de câncer da próstata submetidos à prostatovesiclectomia radical), (Gráficos 5 e 6) com os encontrados nos dois grupos, verificou-se que não foi observada diferença estatística significativa. A literatura corrobora os resultados encontrados neste estudo, além de demonstrar que os tumores diagnosticados com PSA entre 2,5 ng/ml e 4,0 ng/ml podem ser comparáveis aos diagnosticados com valor deste teste entre 4,0 ng/ml e 10 ng/ml, o que levou à redução do valor de corte do PSA para 2,5 ng/ml (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2011).

Quando se dosou e comparou-se, a variação dos valores do PSA obtidos nas quatro coletas bimestrais de forma separada nos dois grupos (Gráficos 7 e 8), observamos não haver diferença estatística significativa entre os indivíduos do Grupo I e os pacientes do Grupo II. A velocidade do PSA é a mudança de seus valores ao longo do tempo. Os conceitos atuais na velocidade do PSA projetam o aumento máximo de 20% ao ano e/ou 0,75 ng/ml/ano. O câncer apresenta crescimento do PSA de 50% a 100% ao ano e projeta com esse fato um aumento de 17,1% de valor preditivo na detecção do câncer. Esses valores estariam em elevação caso tivéssemos uma progressão local da doença e/ou a presença de metástases (FONSECA, 2003).

Os níveis do PSA foram avaliados antes e após a prostatovesiclectomia radical, (Gráfico 8) demonstrando que houve diferença significativa entre eles. Sua média anterior à cirurgia era de 8,2 ng/ml e no pós-operatório diminuiu para 0,38 ng/ml, com esses valores justifica-se o fato de que durante o estudo nenhum paciente apresentou indícios de recidiva tumoral ou metástase da neoplasia. Os níveis de PSA em pós-operatório de cirurgias curativas para o câncer da próstata tendem a ser 0 (zero) ou não detectáveis em sua fase imediata, sendo aceitável como normal o valor de 0,4 ng/ml (KAUFMAN; GRAYDON, 2004).

Os valores da testosterona foram avaliados quanto às suas possíveis variações relacionadas ao aumento da idade, sendo demonstrado que nos dois grupos estudados não houve correlação significativa entre esses dois parâmetros, apesar de que tivemos

hipotestosteronemia nos dois grupos, com maior diminuição para os pacientes do Grupo II (Gráficos 9 e 10). Dados estes discordantes com outros estudos que demonstram haver uma redução gradual dos níveis sanguíneos da testosterona, que acompanha o envelhecimento masculino e que pode estar associado a uma significativa diminuição da qualidade de vida dos homens (PEARSON, 1957). A prevalência deste distúrbio varia de 10 a 30% dos homens na sexta década de vida. Com o aumento da expectativa de vida ao nascer da população, essa situação torna-se mais prevalente contribuindo para a instalação do Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino (D.A.E.M.) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

Quando correlacionados entre os dois grupos (Gráfico 11), os valores da testosterona encontrados nesse estudo, apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos sem câncer, Grupo I e os pacientes submetidos à prostatovesicuclectomia radical, Grupo II, estando esses valores mais elevados no Grupo I. Acredita-se que a retirada da próstata altere o eixo hipotálamo-hipofisário, levando a um *feedback* negativo causando hipotestosteronemia. (CLARO et al., 2000; RHODEN; AVERBECK et al., 2009). Miller et al. (1998) contesta a literatura, evidenciando aumento dos níveis de testosterona total, testosterona livre, estradiol, LH e FSH, enquanto diminui os níveis de DHT no soro após a cirurgia. Estes resultados demonstram que a disfunção sexual associada a uma prostatovesicuclectomia radical não pode ser explicada apenas pela denervação, porém também à deficiência de andrógenos. Estes dados sugerem ainda que a próstata normal e/ou com neoplasia maligna podem secretar uma substância ou substâncias que permitem um controle de *feedback* para a secreção de gonadotrofina pituitária.

Comparados os valores da testosterona encontrados nesta pesquisa e seus níveis normais de referência, encontrou-se uma diferença significativa entre os dois grupos (Gráficos 12 e 13), nos quais esses valores encontram-se abaixo da média esperada, estando mais evidente no Grupo II. Esses valores eram de alguma forma esperados por tratar-se de uma amostra de pacientes idosos, com idade acima dos 60 anos nos dois grupos. Existem trabalhos relatando que, com a progressão da idade, ocorre a redução do fluxo sanguíneo nos testículos, e redução significativa na síntese de testosterona. Concomitante a isso, ocorre a redução funcional do eixo hipófise-pituitária-gônadas (HPG), fazendo com que os níveis de TT declinem tanto por mecanismos centrais (pituitária), quanto por mecanismos periféricos (testículos) (SEIDMAN, 2001).

Os valores da testosterona foram avaliados antes e após a prostatectomia radical (Gráfico 15), demonstrando que houve diferença significativa entre eles. Sua média anterior à cirurgia era de 602,1 ng/100ml e no pós operatório foi de 252,7 ng/100ml. Se acredita que a retirada da próstata altera o eixo hipotálamo-hipofisário, levando a um *feedback* negativo causando a hipotestosteronemia (CLARO, 2000; RHODEN; AVERBECK, 2009). Não obstante, Miller et al. (1998), demonstrou que os níveis de testosterona livre e total, estradiol, LH e FSH tornam-se elevados, enquanto a DHT diminui no soro, em pacientes submetidos à cirurgia radical para o câncer da próstata. Dados que permanecem sem evidências para a prática clínica.

No entanto, alguns estudos citam que os valores da testosterona não diminuem obrigatoriamente com o aumento da idade e que outros fatores ainda não determinados se relacionam com essa situação, podendo proporcionar a elevação de seus níveis em pacientes idosos submetidos à prostatectomia radical (MILLER et al., 1998), assim demonstrando as controvérsias, bem como a necessidade de pesquisas para maiores esclarecimentos do comportamento metabólico destas substâncias séricas.

Foi realizada a comparação dos valores da testosterona nas quatro coletas seriadas bimestrais de forma separada, entre os indivíduos de cada grupo (Gráfico 14), o que demonstrou não haver diferença estatística significativa entre esses dois parâmetros. No entanto o nosso tempo total de coletas sanguíneas foi de apenas 06 meses, o que possivelmente não causou variação entre o resultado das mesmas. Esta afirmação pode ser corroborada, porque o estudo de Bhasin (2006) demonstrou que entre a quarta e a sétima décadas de vida, a população masculina apresenta uma tendência de diminuição da testosterona total em torno de 1,6% ao ano, de redução da testosterona biodisponível de 2% a 3% por ano e de um aumento da SHBG de 1,3% ao ano, sendo assim, 20% a 30% dos homens desenvolverão hipogonadismo tardio, ou distúrbio androgênico do envelhecimento masculino.

Em uma análise comparativa entre os níveis de testosterona e do PSA de forma separada, utilizou-se um gráfico com os dois parâmetros para cada grupo (Gráficos 16 e 17), onde se observou que os valores do PSA não estão correlacionados com as variações da testosterona de forma significativa nem no Grupo I, de indivíduos sem câncer nem no Grupo II, de pacientes submetidos à prostatectomia radical. A relação entre hormônios androgênicos e crescimento do tecido prostático é complexa, já que a próstata não irá se desenvolver sem andrógenos e que a mesma irá atrofiar se o suporte androgênico for retirado.

A hipótese hormonal continua sendo a mais importante na etiologia do CaP. Ainda assim, a visão tradicional de que altos níveis de testosterona representam um fator de risco para CaP parece ter poucas evidências que a suporte (IAMAMOTO et al., 2008), merecendo assim a realização de outras pesquisas, que possam no futuro apresentar as evidências para as diretrizes na prática clínica, o que servirão como orientações para o seguimento por cirurgia desta afecção.

7 CONCLUSÕES

Não há uma correlação entre os níveis séricos de PSA e testosterona nos pacientes idosos com câncer da próstata submetidos à prostatovesicuclectomia radical.

Ocorre diminuição dos níveis séricos de testosterona nos pacientes idosos submetidos à prostatovesicuclectomia radical.

Homens idosos não prostatectomizados tem um nível de PSA maior dos que os submetidos a essa cirurgia por câncer da próstata que obtiveram bons resultados.

Não há uma correlação entre os níveis séricos de PSA e idade nos pacientes idosos com câncer da próstata submetidos à prostatovesicuclectomia radical.

Não há uma correlação entre os níveis séricos de testosterona e idade nos pacientes idosos com câncer da próstata submetidos à prostatovesicuclectomia radical.

REFERÊNCIAS

- AARONSON, S. A. Growth factors and cancer. *Science*, New York, v. 254, n. 5035, p.1146-1143, 1991.
- ABOUASSALY, R. et al. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: WEIN, A. J. et al. (Ed.). *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. review. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p. 498-501.
- ALBERTSEN, P. C. Treatment of localized prostate cancer: when is active surveillance appropriate? *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, London, v.7, n. 7, p. 394-400, 2010.
- AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION (AUA). *Guidelines prostate cancer*. Linthicum, 2003.
- AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION (AUA). *Guidelines prostate cancer*. Linthicum, 2009.
- AUS, G. et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol.*, Amsterdam, v. 40, n. 2, p. 97-101, 2001.
- BELL, E. F. History of vitamin E in infant nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 46, suppl. 1, p. 183–186, 2001.
- BELLDEGRUN, A.; KIRBY, R. S.; OLIVER, T. (Ed.). *News perspectives in prostate cancer*. Oxford: Isis Medical Media, 1998.
- BERGER, A. P. et al. Longitudinal PSA changes in men with and without prostate cancer: assessment of prostate cancer risk. *Prostate*, New York, v. 64, n. 3, p. 240-245, 2005.
- BHASIN, S. et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Bethesda, v. 281, n. 6, p. E1172-1181, 2001.
- BHASIN, S. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bethesda, v. 91, n. 6, p. 1995-2010, 2006.
- BOGLIOLO, L. *Bogliolo patologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 631-638.
- CALLE, E. E. et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 348, n. 17, 1625-1638, 2003.
- CARTER, H. B.; PARTIN, A. W. Diagnosis and sataging of prostate cancer. In: WALSH, P. C. et al. (Ed.). *Campbell's urology: study guide*. Philadelphia: Elsevier Saudera, 2002. cap. 88, p. 3055-3079.

CATALONA, W. J. et al. Screening for prostate cancer in high risk populations. *J. Urol.*, Baltimore, v. 168, n. 5, p. 1980-1984, 2002.

CLARK, L. C. et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*, v. 276, n. 24, p. 1957-1963, 1996.

CLARO, J. A. et al. *Sildenafil no tratamento da disfunção erétil pós prostatectomia radical*. 7. ed. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 2000. (UNIFESP. Disciplina de Urologia, IV).

COOPER, C. S. et al. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J. Urol.*, Baltimore, v. 159, n. 2, p. 441-443, 1998.

DALL'OGGIO, M. F. et al. *Diretrizes de câncer de próstata*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia, 2011.

D'AMICO, A. A. et al. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy *JAMA*, Chicago, v. 294, n. 4, p.440-447, 2005.

ERNSTOFF, M. S.; HEANEY, J. A.; PESCHEL, R. E. (Ed.). *Prostate cancer*. Maden: Blackwell Science, c1998.

FONSECA, G. N. PSA importância no diagnóstico. In: WRODAWSKI, E. R. et al. (Ed.). *Guia prático de urologia*. São Paulo: Segmento; Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia, 2003. cap 129, p. 435-436.

FOWLER, J. E.; WHITMORE, W. F. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J. Urol.*, Baltimore, v. 126, n. 3, p. 372-375, 1981.

GANN, P. et al. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, Bathesda, v. 88, n. 16, p. 1118-1126, 1996.

GRIFFITHS, K.; MORTON, M. S.; NICHOLSON, R. I. Androgens, androgen receptors, antiandrogens and the treatment of prostate cancer. *Eur. Urol.*, Basel, v. 32, suppl. 3, p. 24-40, 1997.

HEINOMEN, O. P. et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trail. *J. Natl. Cancer Inst.*, Bethesda, v. 90, n. 6, p. 440-446, 1998.

HERING, F. L. O. Epidemiologia e história natural do câncer da próstata. In: WROCLAWSKI, E. R. et al. (Ed.) *Guia prático de urologia*. São Paulo: Segmento; Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia, 2003. p. 423-424.

HUGGINS, C.; HODGES, C. V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, Baltimore, v. 1, n. 4, p. 293-297, 1941.

IMAMOTO, T. et al. The role of testosterone in the pathogenesis of prostate cancer. *Int. J. Urol.*, Tokyo, v. 15, n. 6, p. 472-480, 2008.

IWAMURA, M. et al. Androgen receptor immunostaining and its tissue distribution in formalin-fixed, paraffin-embedded sections after microwave treatment. *J. Histochem. Cytochem.*, Baltimore, v. 42, n. 6, p.783-788, 1994.

JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.*, New York, v. 52, n. 1, p. 23-47, 2002.

JUCÁ, M. J. *Estudo da validação do exame digital do reto no estadiamento clínico pré-operatório dos adenocarcinomas tocáveis de reto.* 1997. Tese. (Doutorado em Medicina) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1997.

KAISARY, A. V. et al. (Ed.). *Prostate cancer: pathology, diagnosis and treatment.* London: Martin Dunitz, 1999.

KAUFMAN, J. M.; GRAYDON, R. J. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate carcinoma in hypogonadal men. *J. Urol.*, Baltimore, v. 172, n. 3, p. 920-922, 2004.

KLEIN, E. A. et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and vitamin e cancer prevention trial. *J. Urol.*, Baltimore, v. 166, n. 4, p. 1311–1315, 2001

KLEINBERG, D. L, MELAMED, S. The adult growth hormone deficiency: signs, symptoms and diagnosis. *Endocrinologist*, Baltimore, v. 8, Suppl. 6, p.15S-21S, 1998.

LANGE, P. H. et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J. Urol.*, Baltimore, v. 141, n. 4, p. 873-879, 1989.

LOUGHLIN, K. R.; RICHIE, J. P. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence. *J. Urol.*, Baltimore, v. 157, n. 5, 1845, 1997.

MARKS, L. S. et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*, Chicago, v. 296, n. 19, p. 2351-2361, 2006.

McCONNELL, J. D. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *Br. J. Urol.*, London, v.76, suppl. 1, p. 5-10, 1995.

MEIKLE, A. W. Endocrinology of the prostate and of benign prostate hyperplasia. In: DeGROOT. L. J. (Ed.). *Endocrinology.* Philadelphia: Saudera, 1985. p. 2459-2473.

MILLER, L. R. et al. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J. Urol.*, Baltimore, v. 160, n. 2, p. 449-453, 1998.

MORGENTALER, A. Testosterone Replacement Therapy and Prostate Cancer. *Urol. Clin. N. Am.*, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 555-563, 2007.

NETTO JÚNIOR, N. R. *Urologia prática*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 81-95, 237-247.

OESTERLING, J. E. et al. Biologic variability of prostate-specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: effects of finasteride. The Finasteride PSA Study Group. *Urology*, New York, v. 50, n. 1, p. 13-18, 1997.

OESTERLING, J. E. et al. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J. Urol.*, Baltimore, v. 154, n. 3, p. 1090-1095, 1995.

PEARSON, O. H. Discussion of Dr. Huggins' paper: Control of cancers of man by endocrinological methods. *Cancer Res.*, Baltimore, v. 17, n. 5, p. 473-459, 1957.

PETER, H. et al. Estudo prospectivo de níveis de hormônios sexuais e risco de câncer de próstata. *Jornal do INCA*, São Paulo, v. 88, p. 16, 1996.

PROUT JR, G. R.; BREWER, W. R. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer*, New York, v. 20, n. 11, p. 1871-1878, 1967.

REIS, R.; CASSINI, M. Antígeno específico prostático (PSA). In: NARDOZZA JÚNIOR, A.; ZERATI, M.; REIS, R. *Urologia fundamental*. São Paulo: Planmark, 2010. cap. 21, p. 189-194.

RHODEN, E. L.; AVERBECK, M. A. Câncer de próstata e testosterona: riscos e controvérsias. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 53, n. 8, p. 956-962, 2009.

RHODEN, E. L.; MORGENTALER, A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 350, n. 5, p. 482-492, 2004.

RUBIN, M. A.; DE MARZO, A. M. Molecular genetics of human prostate cancer. *Mod. Pathol.*, Baltimore, v. 17, n. 3, p. 380-388, 2004.

SCARDINO, P. Update: NCCN prostate cancer clinical practice guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, Sudbury, v. 3, suppl.1, p. S29-33, 2005.

SEIDMAN, S. N. Testosterone deficiency and depression in aging men: pathogenic and therapeutic implications. *J. Gend. Specific Med.*, Plainsboro, v. 4, n.2, p. 44-48, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. *Câncer de próstata*. São Paulo: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina, 2011. (Projeto Diretrizes).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. *Câncer de próstata: prevenção e rastreamento*. Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina, 2006. p. 121-134. (Projeto Diretrizes).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. *Distúrbio androgênico do envelhecimento masculino*. São Paulo: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina, 2006. (Projeto Diretrizes).

SROUGI, M.; SIMON, S. D. Câncer da próstata. In: SROUGI, M.; SIMON, S. D. (Ed.). *Câncer urológico*. São Paulo: Platina, 1996. p. 281-359.

STAMEY, T. A. et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients. *J. Urol.*, Baltimore, v. 141, n. 5, p. 1088-1090. 1989.

STATTIN, P. et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate carcinoma risk: a pooled prospective study. *Int. J. Cancer*, New York, v. 108, n. 3, p. 418-424, 2004.

STEENBRUGGE, G. J. et al. Pharmacia Award 1990. The biological significance of low testosterone levels and of adrenal androgens in transplantable prostate cancer lines. *Urol. Res.*, Berlin, v. 19, n. 1, p. 1-5, 1991.

STEPHENSON, R. A. Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. An update of incidence, mortality and clinical factors from the SEER database. *Urol. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 29, n. 1, p. 173-181, 2002.

THOMPSON, I. M. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq 4,0$ ng/ml. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 350, n. 22, p. 2239-2246, 2004.

VATTEN, L. J. et al. Androgens in serum and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, Philadelphia, v. 6, n. 11, p. 967-969, 1997.

WARD, J. F; MOUL, J. W. Treating the biochemical recurrence of prostate cancer after definitive primary therapy. *Clin. Prostate Cancer*, Dallas, v. 4, n. 1, p. 38-44, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E)

(Em 2 vias, firmado por cada participante-voluntário da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.”

(Resolução nº. 196/96-IV, do Conselho Nacional de Saúde).

Eu,,

Tendo sido convidado a participar como voluntário do estudo: Análise comparativa dos níveis de Testosterona e PSA em idosos submetidos à Prostatovesiculectomia Radical, recebi do Dr. Mário Ronalsa Brandão Filho da Santa Casa de Misericórdia de Maceió, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo se destina a
- Que a importância deste estudo é a de
- Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes:
- Que esse estudo começará em e terminará em
- Que o estudo será feito da seguinte maneira:
- Que eu participei das seguintes etapas:
- Que os outros meios conhecidos para se obter os mesmos resultados são os seguintes:
- Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes:
- Que os possíveis riscos à minha saúde física e mental são:
- Que deverei contar com a seguinte assistência:, sendo responsável por ela:
- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são:
- Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo:
- Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

- Que poderei, sem o saber, fazer parte de um grupo outros voluntários que deverão utilizar falsos medicamentos que não produzirão nenhum efeito sobre mim. [SOMENTE SE FOR USADO PLACEBO]
- Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e , também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.
- Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.
- Que eu deverei ser indenizado por qualquer despesa que venha a ter com a minha participação nesse estudo e, também, por todos os danos que venha a sofrer pela a mesma razão, sendo que, para essas despesas, foi-me garantida a existência de recursos.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implica, concordo em dele participar e para isso eu **DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.**

Endereço do participante-voluntário

Domicílio: (rua, praça, conjunto)

Bloco: Nº.: Complemento:

Bairro: CEP: Cidade: Telefone:

Ponto de referência:

Contato de urgência: Sr.....

Domicílio: (rua, praça, conjunto).

Bloco: Nº.: Complemento:

Bairro: CEP: Cidade: Telefone:

Ponto de referência:

Endereço do responsável pela pesquisa (OBRIGATÓRIO)

Instituição:

Endereço:

Bloco: Nº.: Complemento:

Bairro: CEP: Cidade:

Telefones para contato:

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Maceió,

.....
Assinatura ou impressão datiloscópica do voluntário
ou responsável legal- Rubricar as demais folhas.

.....
Nome e assinatura do responsável pelo estudo
Rubricar as demais páginas.

APÊNDICE B**FICHA DE RECOLHIMENTO DE DADOS:**

Dados de Identificação - Grupo :

Nome :

Data de nascimento :---/---/----

Idade :

Diagnóstico :

Testosterona - PSA Observações Clínicas:

1ª coleta

2ª coleta

3ª coleta

4ª coleta