

Alterações Cognitivas em Homens Submetidos a Terapia de Privação Androgênica

Haroldo Martins e Silva Junior, Isadora Cristina Rodrigues da Silva, Rafael Alencar de Moraes, Rafael Vilhena Brilhantes, Danielo Nascimento de Baraúna e Charles Alberto Villacorta de Barros*.

Universidade Federal do Pará, PA. Hospital Saúde da Mulher, PA. Hospital Universitário João de Barros Barreto, PA. Hospital Ophir Loyola, PA.

ABSTRACT

Prostate cancer is configured today as the elderly cancer, and it can be translated as a great challenge for health systems worldwide. Increase in the population's longevity, evolution of diagnostic methods (exams) and improvements in information systems quality are the major reasons for the increase in the incidence rate in Brazil and in the world. Thereby, the authors aim at describing the androgen deprivation therapy (ADT) effects on the cognitive state of patients that undergo this therapeutic modality to combat prostate cancer, in 30 patients registered at Hospital Ophir Loyola, in the city of Belém-PA (Brazil), for chemotherapy with a GnRH (Goserelin) analog, in a period of 10 months. The participants were divided into three groups: early ADT (until 3 months of treatment), intermediate ADT (3 to 6 months) and late ADT (from 6 months on) grouped by age, marital status, religion, education, origin and paternity. Subsequently, the participants underwent the Mini Mental State Examination (Minimental), Katz Index and the Yesavage geriatric depression scale version 15 items for evaluation of cognitive alterations, functional dependence and humor, respectively. Data were treated with the G_t test for evaluation of the significance level. It was observed that patients that underwent early, intermediate and late ADT, respectively, didn't show statistical significance ($p=0,1454$) between the patient's age and ADT treatment period. In other words, all patients, regardless of their age, behaved similarly independently of the group they were in. Still, in all groups there were, predominantly, married patients with 66,7%, 75% and 76,9% in early, intermediate and late ADT, respectively ($p = 0,3045$). Regarding cognitive dysfunction and presence of functional dependence, evaluated with the Mini Mental State Examination and Katz Index, 100% of the patients in the three groups had results within the normal range for the Minimental and with the Katz Index didn't show statistical significance ($p = 0,1481$) suggesting that patients behaved similarly regardless of ADT treatment period. In conclusion, the present study did not detect cognitive alterations in the patients that underwent ADT.

INTRODUÇÃO

De todos os tipos de câncer, o câncer de próstata é o mais sensível aos hormônios: É, portanto, muito importante tirar proveito desta propriedade única e sempre usar bloqueio androgênico otimizado quando a terapia hormonal for o tratamento apropriado¹.

O bloqueio hormonal para o tratamento de doenças da próstata tem sido testado desde 1895, quando 100 homens foram tratados com castração. A descoberta da testosterona em 1935 levou à realização de um estudo que avaliou os resultados do tratamento do câncer de próstata através da privação androgênica por castração. Este estudo publicado em 1942 mostrou resultados melhores que a prática comum de observação².

Para diminuir os níveis de testosterona ou interferir com sua função, diferentes abordagens têm sido testadas, dentre elas o uso de bloqueadores hormonais centrais e periféricos².

Evidências preliminares sugerem que reduzir artificialmente os níveis de testosterona pode prejudicar o desempenho em alguns domínios cognitivos, particularmente a capacidade espacial³.

Estudos mostram, de uma maneira geral, que baixos níveis de testosterona endógena podem estar associados com redução da habilidade cognitiva em idosos, embora evidências atuais sejam inconclusivas e a exata relação esteja longe de ser completamente entendida. Os diferentes resultados de estudos

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

R. Domingos Marreiros, 907
Umarizal - Belém, PA
charles_villacorta@hotmail.com
Fone: (91) 98114-8727

Palavras-Chave:

Neurogenic bladder, spinal cord injury, botulinum toxin type A, quality of life.

conduzidos até agora podem ser atribuídos às pequenas amostras populacionais, aos testes cognitivos usados e métodos de avaliação da testosterona³.

Este estudo se propôs a descrever o efeito da terapia de privação androgênica (ADT) sobre o estado cognitivo de pacientes submetidos a esta modalidade terapêutica de combate ao câncer de próstata.

MÉTODOS

De caráter individuado observacional transversal, este estudo foi desenvolvido no Hospital Ophir Loyola, teve duração de 10 meses a partir da data de aprovação pelo CEP (CAAE 12385213.3.0000.0017) e os autores do estudo são vinculados à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará.

Foram incluídos pacientes do sexo masculino com

indicação de terapia de privação androgênica para câncer de próstata. Submetidos ao protocolo e ao termo de consentimento livre e esclarecido de pesquisa antes do início da terapêutica.

Não fizeram parte do estudo pacientes do sexo feminino; com esquema terapêutico descontínuo; com perda do seguimento antes de realizar o inquérito; com diagnóstico prévio de demência de qualquer etiologia, assim como de qualquer outro distúrbio que afete o cognitivo.

Os dados foram obtidos através de entrevista individual com aplicação do protocolo de pesquisa, além do questionário Mini-exame do estado mental, da Escala de Katz e Escala de depressão geriátrica de Yesavage versão 15 itens.

Posteriormente, foram organizados em três grupos comparativos com base no tempo de tratamento: ADT precoce (até 3 meses de tratamento), ADT intermediário (3 a 6 meses) e ADT tardio (a partir de 6 meses).

TABELA 1 – Resultados da aplicação do Minimental, Escala de Katz e Escala de depressão geriátrica de Yesavage de acordo com o tempo de tratamento.

QUESTIONÁRIOS	ADT Precoce		ADT Intermediário		ADT tardio		TESTE ESTATÍSTICO
	N	%	n	%	N	%	
Minimental							
Alterado	0	0.0	0	0	0	0.0	NA
Normal	9	100.0	8	100	13	100.0	
Total	9	100.0	8	100	13	100	
KATZ							
Muito dependente	0	0.0	0	0	0	0.0	Teste G p = 0.1481
Dependência moderada	2	22.2	0	0	0	0.0	
Independente	7	77.8	8	100	13	100.0	
Total	9	100.0	8	100	13	100	
Humor							
Alterado	3	33.3	0	0	1	7.7	Teste G p = 0.1172
Normal	6	66.7	8	100	12	92.3	
Total	9	100.0	8	100	13	100	

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

RESULTADOS

Foram entrevistados 30 pacientes cadastrados no Hospital Ophir Loyola para realização de Quimioterapia com análogo de GnRH (Goserelina) utilizando-se os protocolos descritos nos Métodos e que constam em anexo. Os entrevistados foram divididos em três grupos: ADT precoce (até 3 meses de tratamento), ADT intermediário (3 a 6 meses) e ADT tardio (a partir de 6 meses).

Os participantes foram submetidos ao Mini-exame do estado mental (Minimental), Escala de Katz e Escala de depressão geriátrica de Yesavage versão 15 itens para avaliação de alteração cognitiva, dependência funcional e de humor, respectivamente. Sendo os resultados estratificados e descritos segundo o tempo de tratamento dos pacientes através da Tabela 1.

Não verificou-se significância estatística ($p=0,1454$) entre a idade do paciente e a submissão e/ou tempo de ADT que fora submetido o paciente, isto é, todos os pacientes, independentemente da idade, se comportaram de maneira semelhante independente do grupo que fora alocado. Portanto, pode-se sugerir que a terapia de privação androgênica pouco ou não interfere na capacidade cognitiva.

A distribuição dos entrevistados na variável faixa etária e a idade média (66,93 anos) é compatível com a literatura pois o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de próstata é a idade. Cerca de 65% dos casos de câncer de próstata são diagnosticados em pacientes com idade superior a 65 anos, sendo apenas 0,1% dos casos diagnosticados antes dos 50 anos de idade.¹⁴

Vários estudos constataram que os homens, em geral, padecem mais de condições severas e crônicas de saúde do que as mulheres e também morrem mais do que elas pelas principais causas de morte, observando-se que a presença de homens nos serviços de atenção primária à saúde é menor do que a das mulheres.¹⁶

Verificou-se que em todos os grupos houve predominância de pacientes casados com ADT precoce, intermediário e tardio. Este achado sugere ser fator determinante na procura por atendimento médico a forte influência feminina a que estes pacientes do gênero masculino estão submetidos. Entretanto, os achados acima não mostraram significância estatística ($p=0,3045$).

As variáveis epidemiológicas “religião”, “escolaridade”, “procedência” e “paternidade” tiveram resultados que também não mostraram significância estatística.

Com relação a libido, 44,4%, 62,5% e 53,8% dos pacientes dos grupos ADT precoce, intermediário e tardio respectivamente declararam sua ausência. Não verificou-se significância estatística ($p=0,7697$) entre a ausência e presença de libido e/ou tempo de ADT a que fora submetido o paciente. Permitindo-se inferir que todos os pacientes se comportaram de maneira semelhante independentemente do grupo que fora alocado e consequente tempo de ADT.

Com relação à disfunção cognitiva e presença de dependência funcional este estudo utilizou dois testes de triagem: Mini exame do estado mental (Minimental) e escala de Katz. Em nossa amostra 100% dos pacientes nos três grupos tiveram resultados dentro da normalidade para o Minimental. A pesquisa com a escala de Katz não mostrou significância estatística ($p=0,1481$) sugerindo que os pacientes se comportaram de maneira igual independente do tempo de ADP.

Dessa forma, pode-se dizer que o presente estudo não detectou alterações cognitivas na população estudada. Para obtenção destes dados utilizou-se ferramentas diferentes às dos estudos utilizados para embasar esta pesquisa, assim sendo, comparações entre os achados não são fidedignas.

Todavia pode-se afirmar que os resultados encontrados sugerem adequado perfil de segurança da Terapia de Privação Androgênica em relação ao cognitivo, pois tanto entre pacientes do grupo precoce quanto do grupo tardio não houveram pacientes apresentando resultados sugestivos de alterações nos testes.

Diversas citações na literatura relacionam a queda hormonal abrupta com o florescimento de episódios depressivos.¹⁵ Observou-se, entretanto, que nos pacientes que foram submetidos à ADT a maioria apresentou estado de humor normal, com 66,7% dos casos nos pacientes submetidos à ADT precoce, 100% no grupo ADT intermediário e 92,3% nos pacientes submetidos à ADT tardio. Estes dados, entretanto, não mostraram significância estatística ($p=0,1172$) entre o estado de humor do paciente e a submissão e/ou tempo de ADT que fora submetido o paciente.

Ainda assim, permitem questionar a razão pela qual os pacientes no início do tratamento apresentaram-se mais propensos a alterações depressivas do humor. Podendo-se relacionar ao fato de que os pacientes do grupo precoce são os de diagnóstico mais recente, estando ainda em fase de adaptação e adequação psicológica individual e familiar.

É digno de nota citar brevemente as dificuldades encontradas para a realização deste estudo. Com desenho

epidemiológico de uma Coorte prospectiva, fazendo-se valer da população estudada para a realização de self-control ao longo de seis meses. Porém, por problemas burocráticos a pesquisa restringiu-se aos pacientes em tratamento, com limitações para adquirir pacientes que se encaixassem no perfil abordado, fazendo com que o desenho epidemiológico do projeto fosse modificado para o formato de inquérito epidemiológico, dando a este estudo caráter transversal.

Cabe também citar que devido à necessidade de assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido muitos pacientes recusaram-se a participar mesmo após prestados os devidos esclarecimentos. Outros apresentaram recusa pois a entrevista demandava no mínimo 20 minutos para ser realizada de maneira adequada. Houve aqueles que se recusaram sem apresentar nenhum motivo.

Entretanto, no estudo em questão não foram evidenciadas alterações cognitivas em todos os pacientes pesquisados independente do momento de tratamento que se encontravam.

REFERÊNCIAS

1. LABRIE, F. Hormonal therapy of prostate cancer. *Progress in brain research*, v.182, p. 321-341, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541672>. Acesso em: 11 de dezembro de 2012.
2. FERREIRA, U. et al. Uso e indicações de bloqueadores hormonais no câncer de próstata. Comitê brasileiro de estudos em uro-oncologia. 1ª reunião. Campinas, nov. de 2002.
3. BEAUCHET, O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *European Journal of Endocrinology*, v.155, p. 773-781, 2006. Disponível em: <http://www.eje.org/content/155/6/773.full>. Acesso em: 14 de dezembro de 2012.
4. GUYTON C.A.; HALL J.E. Tratado de fisiologia médica. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p.1003-1007.
5. DAMBROS M.; ORTIZ V. NETO J.T.; Urologia geriátrica. 1ª edição. LOCAL DE PUBLICAÇÃO: Roca, 2009. p.212-214, 216.
6. MORAES E.N. Atenção à saúde do idoso: Aspectos conceituais. Organização pan-americana da saúde. 1ª edição. Brasília-DF, 2012. Disponível em: <http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/05/Saude-do-Idoso-WEB1.pdf>. Acesso em: 15 de dezembro de 2012.
7. TANAGHO E. A.; MCANINCH J.W.; Urologia geral de Smith. 17ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2010. p. 367.
8. HEIDENREICH A. et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2012. Disponível em: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>. Acesso em: 02 de janeiro de 2013.
9. MOTTET et al. Guía de la EUA sobre el cáncer de próstata. Parte II: tratamiento del cáncer de próstata avanzado, recidivante y resistente a la castración. *Actas urológicas españolas*, v. 35, n. 10, p. 565-579, 2011. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/aue/v35n10/especial.pdf>. Acesso em: 24 de dezembro de 2012.
10. FRANCO S. et al. Efeitos secundários da castração com goserelina em mulheres com cancro de mama. *Acta médica portuguesa*, v. 18, p.123-127, 2005. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2005-18/2/123-127.pdf>. Acesso em: 24 de dezembro de 2012.
11. MINI mental state examination (MMSE). Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2503/6/MiniExame%20do%20Estado%20Mental.pdf>. Acesso em: 18 dez 2012.
12. DUARTE, Y.A.O.; ANDRADE, C.L.; LEBRÃO, M. L. O Índice de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. *Rev. Esc. Enferm. USP*, v. 41, n.2, p. 317-325, 2007.
13. FERRARI, J. F.; DALACORTE, R.R. Uso da Escala de Depressão Geriátrica de Yesavage para avaliar a prevalência de depressão em idosos hospitalizados. *Scientia Medica*, v.17, n.1, p. 3-8, jan./mar, 2007.
14. DORNAS, M. C. et al. Câncer de próstata. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, ERRJ*, ano 7, p. 100-101, janeiro / junho de 2008. Disponível em <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1337427623CAProst.pdf>. Acesso em: 07 de julho de 2014.
15. YUKIZAKI L. M. G. et al. Depressão maior e supressão hormonal: resposta com a nortriptilina. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 34 (5); 243-245, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v34n5/a06v34n5.pdf>. Acesso em: 07 de julho de 2014
16. GOMES R.; NASCIMENTO E. F.; ARAÚJO F. C. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens de baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23(3): 565-574, mar, 2007.