



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTU SENSU EM CIÊNCIAS
MÉDICO-CIRÚRGICAS

ANNA RENÉE CINTRA MARQUES LINHARES

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL ATRAVÉS DA DILATAÇÃO
FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL E DOS EFEITOS
METABÓLICOS DA TERAPIA DE DEPRIVAÇÃO ANDROGÊNICA EM
PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA

FORTALEZA

2022

ANNA RENÉE CINTRA MARQUES LINHARES

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL ATRAVÉS DA DILATAÇÃO FLUXO-
MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL E DOS EFEITOS METABÓLICOS DA
TERAPIA DE DEPRIVAÇÃO ANDROGÊNICA EM PACIENTES COM CÂNCER
DE PRÓSTATA

Dissertação de Mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação Strictu Sensu em Ciências
Médico-Cirúrgicas da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências Médico-Cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Reges
Maia de Oliveira

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo de
Paula Miranda

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L728⁴⁴ Linhares, Anna Renée Cintra Marques.
"Avaliação da função endotelial através da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e dos efeitos metabólicos da terapia de deprivação androgênica em pacientes com câncer de próstata." / Anna Renée Cintra Marques Linhares. – 2023.
94 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Ricardo Reges Maia de Oliveira.
Coorientação: Prof. Dr. Eduardo de Paula Miranda .

1. Neoplasias da Próstata. 2. Endotélio. 3. Metabolismo. I. Título.

CDD 617

ANNA RENÉE CINTRA MARQUES LINHARES

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL ATRAVÉS DA DILATAÇÃO FLUXO-
MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL E DOS EFEITOS METABÓLICOS DA
TERAPIA DE DEPRIVAÇÃO ANDROGÊNICA EM PACIENTES COM CÂNCER
DE PRÓSTATA

Dissertação de Mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação Strictu Sensu em Ciências
Médico-Cirúrgicas da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências Médico-Cirúrgicas.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ricardo Reges Maia de Oliveira
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Eduardo de Paula Miranda
Centro Universitário Christus

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins
Universidade Federal do Ceará

A Deus.

Ao meu esposo, Bruno Linhares.

Aos meus filhos, Gabriel e Lara.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, sempre e em primeiro lugar.

Ao meu esposo, Bruno Linhares, meu companheiro e amigo, pelo apoio incondicional, pela paciência e pela imensurável disponibilidade durante toda a minha pesquisa.

Aos meus amados filhos, Gabriel e Lara, a razão maior das minhas alegrias, pela paciência e pela compreensão nos momentos de ausência.

À minha mãe, Alda Maria Cintra Marques, pela sabedoria, pelo apoio em todos os momentos, por sempre acreditar em mim, por me dar força e por nunca me deixar desistir dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Reges Maia de Oliveira, professor do Departamento de Cirurgia e meu orientador, pelos ensinamentos, pela oportunidade, pela confiança e por ter acreditado em mim.

Ao Dr. Eduardo de Paula Miranda, pelo exemplo, pela paciência, pelos inúmeros ensinamentos e pelo apoio incondicional durante esses anos de muito trabalho.

Ao Dr. Eduardo Lima da Rocha, pelo essencial apoio, pela disponibilidade e pela imensurável ajuda durante a realização dos exames de imagem.

Às amigas oncologistas Maria Marcela Fernandes Monteiro e Maria do Socorro Rêgo Lopes pelo apoio e pela disponibilidade na discussão dos casos.

À colega oncologista Karine Martins da Trindade pelo suporte e pela disponibilidade durante a realização da pesquisa.

Ao estudante da graduação da FAMED/UFC Matheus Januário da Silva pelo auxílio durante a realização da pesquisa.

À Maria Luciene V. de Oliveira, pelo carinho, pela disponibilidade e atenção com os alunos da pós-graduação.

Aquele que quiser adquirir um conhecimento exato da arte médica deverá possuir boa disposição para isso, frequentar uma boa escola, receber instrução desde a infância, ter vontade de trabalhar e ter tempo para se dedicar aos estudos. (HIPÓCRATES, 450 a.C.)

RESUMO

A terapia de deprivação androgênica (TDA) é considerada um dos pilares no tratamento de pacientes com câncer de próstata (CaP). Embora aumente a sobrevida, esse tratamento está relacionado a diversos efeitos colaterais, como a elevação do risco cardiovascular (RCV), mudança da composição corporal e diversas alterações metabólicas. Apesar de ser bem estabelecida a associação entre o nível de testosterona circulante e a integridade do endotélio, os resultados dos estudos que avaliaram a influência da TDA na função endotelial são divergentes. Pretendeu-se, portanto, investigar o impacto da TDA na função endotelial, através da análise da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DFM), e sua influência sobre o marcador inflamatório proteína C reativa e sobre o perfil metabólico dos pacientes, por meio de dosagem sérica de colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e insulina basal, além de avaliação dos parâmetros antropométricos e da composição corporal. Os pacientes realizaram ultrassonografia com doppler para o cálculo da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DFM), exame de bioimpedância, bem como colheram material sanguíneo para análise bioquímica antes da introdução da TDA e três meses após seu início. Foram excluídos pacientes tabagistas e aqueles que cessaram tabagismo há menos de cinco anos, diabéticos descompensados e aqueles que já haviam apresentado algum evento cardiovascular. No período de novembro de 2021 a agosto de 2022, foram avaliados 19 pacientes com CaP submetidos à TDA, provenientes do ambulatório de urologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. A média de idade dos pacientes estudados foi $67,42 \pm 6,85$ anos. Após 12 semanas, observou-se um aumento não significativo da DFM, que variou de 5,27% para 7,50% ($p=0,60$). Foi observado também uma deterioração dos parâmetros metabólicos estudados, apesar da ausência de significativas mudanças na composição corporal e nas medidas antropométricas após início da TDA. Apesar de não ter sido demonstrado mudança significativa na DFM, foram verificadas importantes alterações metabólicas após início da TDA, como aumento da resistência à insulina e dislipidemia, fatores de RCV já bem estabelecidos.

Palavras-chave: Neoplasias da próstata. Endotélio. Metabolismo.

ABSTRACT

Androgen deprivation therapy (ADT) is considered one of the mainstays in the treatment of patients with prostate cancer (PCa). Although it increases survival, this treatment is related to several side effects, such as increased cardiovascular risk (CVR), changes in body composition and several metabolic changes. Despite the well-established association between the level of circulating testosterone and the integrity of the endothelium, the results of studies that evaluated the influence of ADT on endothelium function are divergent. The aim of the present study was to investigate the impact of ADT on endothelial function, through the analysis of flow-mediated dilation of the brachial artery (FMD), its influence on the inflammatory marker C-reactive protein and also on metabolic profile of patients, through measurement of serum total cholesterol and fractions, triglycerides, fasting glucose, glycated hemoglobin, basal insulin and assessment of anthropometric parameters and body composition. Patients underwent Doppler ultrasonography for FMD calculation, bioimpedance examination, as well as blood sampling for biochemical analysis before the introduction of ADT and three months after its initiation. Smokers and those who had quit smoking for the less five years, decompensated diabetics and those who had already had a cardiovascular event were excluded. From november 2021 to august 2022, 19 patients with PCa undergoing ADT from the Urology Outpatient Clinic of the Hospital Universitário Walter Cantídio were evaluated. The mean age of the patients studied was $67,42 \pm 6,85$ years. After 12 weeks, a non-significant increase in FMD was observed, wich ranged from 5,27% to 7,50% ($p=0,60$). A deterioration of the metabolic parameters was also observed, despite the absence of significant changes in body composition and anthropometric measurements. Although no significant change in FMD was demonstrated, important metabolic changes were observed after the onset of ADT, suchas increased insulin resistance and dyslipidemia, which are well-established CVR factors.

Keywords: Prostate Neoplasms. Endothelium. Metabolism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - O Eixo hipotálamo-hipófise-testículo.....	21
Figura 2 - O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e as modalidades de terapia de deprivação androgênica.....	22
Figura 3 - Efeitos adversos da terapia de deprivação androgênica.....	24
Figura 4 - Mecanismos envolvidos na associação entre o hipogonadismo e a disfunção endotelial.....	30
Figura 5 - Determinação do diâmetro ântero-posterior da artéria braquial durante a realização da ultrassonografia com doppler.....	43
Figura 6 - Avaliação do diâmetro da artéria braquial antes do estímulo.....	44
Figura 7 - Avaliação da composição corporal através de bioimpedância elétrica.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Procedimentos realizados durante as visitas dos pacientes submetidos à terapia de deprivação androgênica	40
Quadro 2 - Diagnóstico nutricional dos pacientes de acordo com o índice de massa corpórea	45
Quadro 3 - Técnicas laboratoriais dos exames realizados durante a avaliação dos pacientes com câncer de próstata submetidos à terapia de deprivação androgênica.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil inicial dos pacientes com câncer de próstata quanto ao tipo de tratamento realizado e características clínicas	49
Tabela 2 - Avaliação dos diâmetros basal e pós- oclusão da artéria braquial e da dilatação fluxo-mediada após um minuto, antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica.....	51
Tabela 3 - Avaliação dos diâmetros basal e pós-occlusão da artéria braquial e da dilatação fluxo-mediada após três minutos, antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica.....	52
Tabela 4 - Comparação dos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica.....	52
Tabela 5 - Avaliação do perfil antropométrico dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica.....	53
Tabela 6 - Avaliação da composição corporal dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica.....	53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Avaliação da dosagem plasmática de proteína C reativa em pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de privação androgênica.....	54
Gráfico 2 - Avaliação da dosagem plasmática de glicemia de jejum em pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de privação androgênica.....	55
Gráfico 3 - Comparação dos níveis de glicemia de jejum por paciente antes e três meses de terapia de privação androgênica.....	55
Gráfico 4 - Avaliação da dosagem sérica de hemoglobina glicada de pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de privação androgênica.....	56
Gráfico 5 - Avaliação da dosagem plasmática de insulina basal em pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de privação androgênica.....	56
Gráfico 6 - Comparação dos níveis de insulina basal por paciente antes e três meses após a terapia de privação androgênica.....	57
Gráfico 7 - Avaliação dos valores de HOMA-IR de pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de privação androgênica.....	57
Gráfico 8 - Avaliação do perfil lipídico de pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de privação androgênica.....	58
Gráfico 9 - Comparação dos níveis de LDL por paciente antes e três meses após a terapia de privação androgênica.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17-OHP5	17 alfa-hidroxipregnenolona
P5	Pregnenolona
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADMA	Dimetilarginina assimétrica
AE	Androstenediona
AR	Receptor androgênico
AVC	Acidente vascular cerebral
BIE	Bioimpedância elétrica
BRA	Antagonista do receptor de angiotensina
CaP	Câncer de próstata
CT	Colesterol total
CYP-17	Citocromo P-17
DAC	Doença arterial coronariana
DBAB	Diâmetro basal da artéria braquial
DCV	Doença Cardiovascular
DFM	Dilatação fluxo-mediada
DHEA	Deidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EDTA	Ácido etileno diamino tetra-acético
EPCs	Células progenitoras endoteliais
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High-density lipoprotein</i>)
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IAM	Infarto agudo do miocárdio

ICAM	Molécula de adesão intracelular
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IGF-1	Fator de crescimento <i>insulina-like</i>
IL-1RA	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low-density lipoprotein</i>)
LH	Hormônio luteinizante
MG	Massa de gordura
MME	Massa muscular esquelética
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PCR	Proteína C reativa
PGC	Percentual de gordura corporal
PR	Prostatectomia radical
RCV	Risco cardiovascular
RI	Resistência à insulina
SM	Síndrome metabólica
sTNF-RII	Fator solúvel de necrose tumoral
T	Testosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDA	Terapia de privação androgênica
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
US	Ultrassonografia
WHO	<i>World Health Organization</i>
VCAM	Molécula de adesão vascular

LISTA DE SÍMBOLOS

Cm	Centímetros
Kg	Quilogramas
kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
mg/dL	Miligramas por decilitro
mL	Mililitros
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
ng/dL	Nanogramas por decilitro
μUI/mL	Microunidades internacionais por mililitro
%	Percentual
A	Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 A terapia de deprivação androgênica	21
1.2 Efeitos colaterais da terapia de deprivação androgênica	24
1.3A saúde óssea e a composição corporal na terapia de deprivação androgênica	25
1.4A terapia de deprivação androgênica e a doença cardiovascular	26
1.5 A terapia de deprivação androgênica e as alterações metabólicas	28
1.6 A função endotelial e a terapia de deprivação androgênica	30
1.7 A função endotelial e os biomarcadores.....	36
2 JUSTIFICATIVA PARA A REALIZAÇÃO DO PROJETO	38
3 OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo geral.....	39
3. 2 Objetivos específicos.....	39
4 MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1 Desenho do Estudo.....	40
4.2 População do estudo, critérios de inclusão e exclusão	40
4.3 Aspectos éticos da pesquisa	41
4.4 Protocolo do estudo.....	41
4.5 Definições	43
4.6 Avaliação estatística.....	44
4.7 Instrumentos de avaliação	44
4.7.1 Estudo da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial	44
4.7.2 Parâmetros antropométricos	47
4.7.3 Técnica da bioimpedanciometria elétrica.....	48
4.7.4 Análise laboratorial	49
5 RESULTADOS.....	51
5.1 Avaliação da função endotelial	53
5.2 Avaliação da pressão arterial sistêmica.....	54
5.3 Avaliação antropométrica	55
5.4 Avaliação da composição corporal	55
5.5 Avaliação do marcador inflamatório proteína C reativa	56
5.6 Avaliação metabólica	56
5.6.1 Parâmetros glicêmicos.....	56
5.6.2 Avaliação do perfil lipídico.....	60
6 DISCUSSÃO.....	62
7 CONCLUSÃO	69

REFERÊNCIAS	70
APÊNDICES E ANEXOS	79
APÊNDICE A - FICHA DE ATENDIMENTO.....	80
APÊNDICE B - PROTOCOLO DE PESQUISA.....	81
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	82
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	84
ANEXO B - FOLHA DE RESULTADO DO EXAME DE BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA ..	88
ANEXO C - TRABALHO APRESENTADO NO CONGRESSO INTERNACIONAL DE MEDICINA SEXUAL	89
ANEXO D - RESULTADOS POR PACIENTE.....	90

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o tumor sólido não-cutâneo mais comum em homens acima de 50 anos, correspondendo a aproximadamente 40% dos tumores do sexomascuino (ROMERO et al., 2012; WU et al., 2012). Ao diagnóstico, a maioria dos casos (77%) encontra-se confinado à próstata, o que está associado a um bom prognóstico (sobrevida de 99% em cinco anos). Contudo, 13% dos pacientes têm extensão linfonodal e cerca de 6% têm metástase à distância, o que implica em uma sobrevida em cinco anos de cerca de 30% nesse último grupo de pacientes (MELLONI; NELSON, 2020).

Dentre as possibilidades terapêuticas, a prostatectomia radical (PR) constitui uma opção de terapia de primeira linha para o CaP localizado ou localmente avançado, sendo uma das cirurgias oncológicas mais comumente realizadas em todo o mundo (AOUN; PELTIER; VAN VELTHOVEN, 2015). Dentre as outras opções terapêuticas disponíveis atualmente, além da cirurgia, têm-se a radioterapia, a terapia de deprivação androgênica (TDA) e a quimioterapia. A escolha terapêutica é influenciada pelo estágio e agressividade do tumor (OWEN et al., 2017).

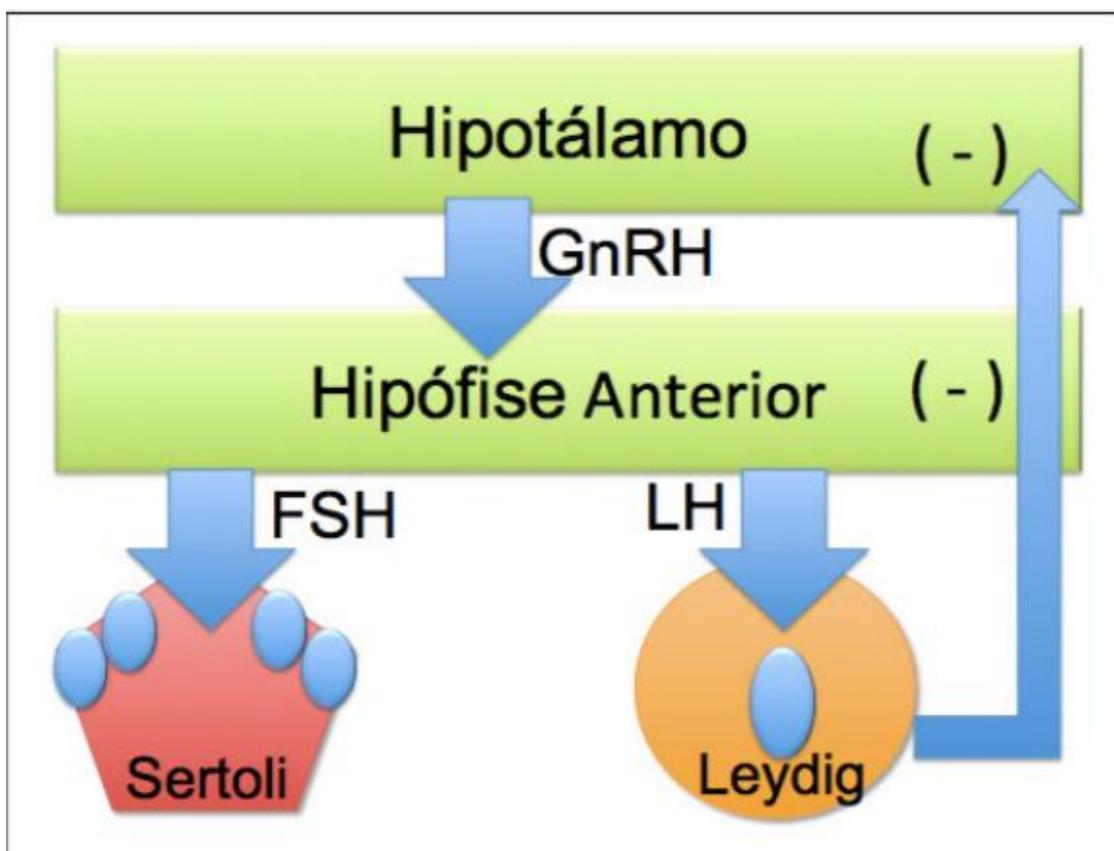
A TDA geralmente é reservada para o CaP mais agressivo (OWEN et al., 2017), incluindo os tumores localmente avançados e metastáticos (GUPTA et al., 2018). Através da redução da concentração dos andrógenos a níveis de castração, essa terapia é capaz de prevenir o crescimento e a disseminação do CaP (OWEN et al., 2017). Em paciente com doença localizada, cujo tratamento tem objetivo curativo, a TDA aumenta a sobrevida quando em associação à radioterapia (MAGEE; SINGAL, 2020). Em pacientes com câncer metastático, a terapia melhora a qualidade de vida e alivia as dores ósseas (SHAHANI; BRAGA-BASARIA; BASARIA, 2008).

1.1 A terapia de deprivação androgênica

A terapia hormonal tem sido considerada um dos pilares do tratamento do CaP desde que Huggins (1946), em seu estudo pioneiro, descreveu melhora de prognóstico após orquiectomia (HUGGINS, 1946). Como o CaP costuma ser hormônio-sensível, a TDA atua através do bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, levando a um estado de severo hipogonadismo, com redução maior que 90% nos níveis de andrógenos circulantes (GILBERT et al., 2013).

Em condições fisiológicas, o hipotálamo libera, de maneira pulsátil, o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que age na hipófise anterior estimulando a liberação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH). O LH, por sua vez, atua sobre as células de Leydig no testículo, responsáveis pela produção de testosterona (HU et al., 2020) (Figura 1).

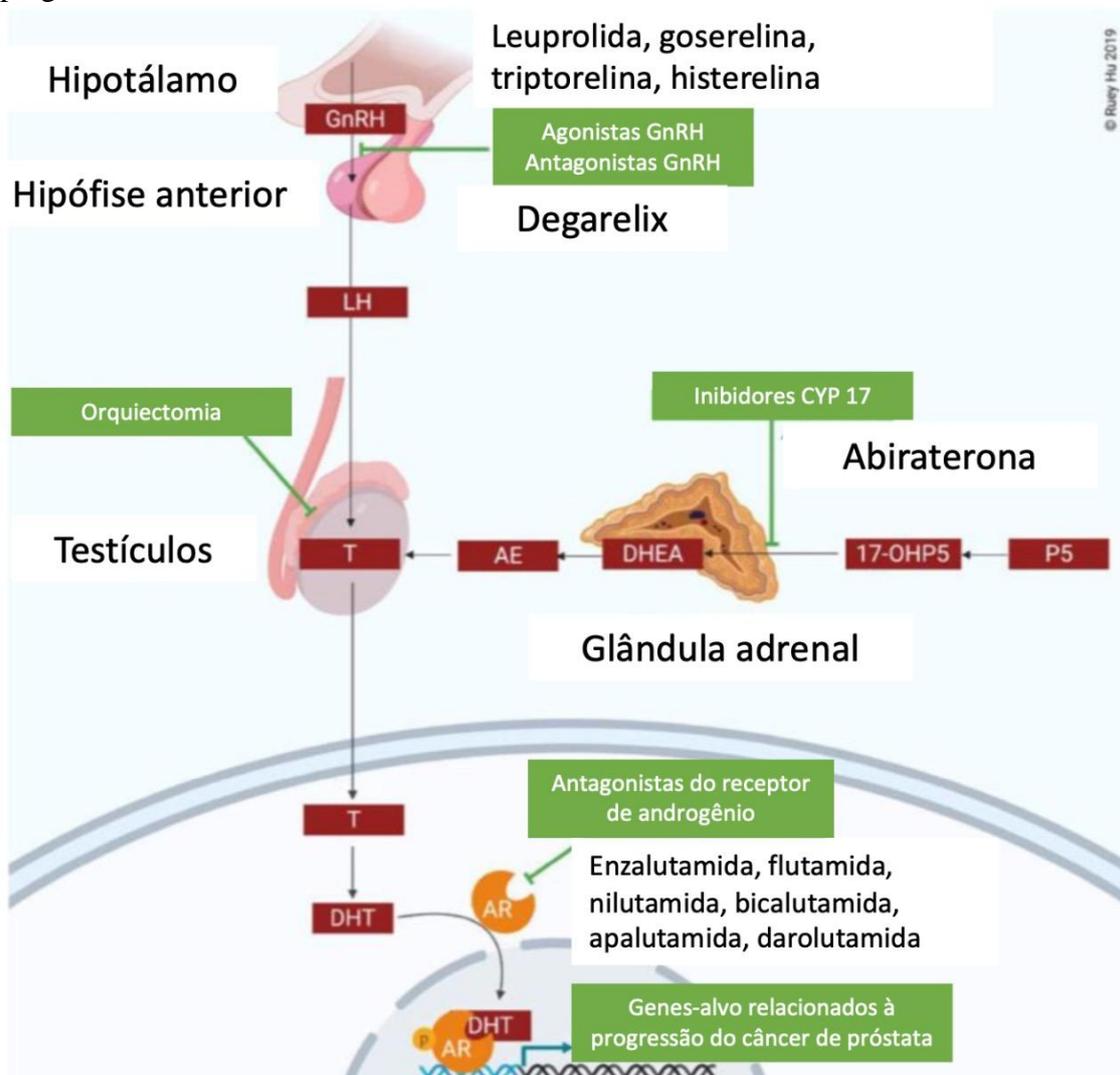
Figura 1- Eixo hipotálamo-hipófise-testículo. FSH: hormônio folículo estimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina LH: hormônio luteinizante.



Fonte: Soares (2018, p. 8).

A TDA farmacológica consiste em algumas modalidades de tratamento: agonistas do GnRH, antagonistas do GnRH, inibidor do receptor de andrógenos e inibidores da enzima citocromo-P17(*CYP-17*) (HU et al., 2020)(Figura 2).

Figura 2 - O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e as modalidades de terapia de deprivação androgênica. 17-OHP5: 17alfa-hidroxipregnenolona; AE: androstenediona; AR: receptor androgênico; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHT: dihidrotestosterona; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; LH: hormônio luteinizante P5: pregnenolona; T: testosterona.



Fonte: Adaptado deRuey et al. (2021).

Os agonistas de GnRH têm sido as medicações mais utilizadas nesse cenário, levando inicialmente a um estímulo da hipófise, com subsequente aumento transitório dos hormônios LH, FSH e testosterona. Posteriormente, através do mecanismo de *downregulation*, ocorre redução da testosterona para níveis de castração, em geral após cerca de duas a quatro semanas do início da terapia (GUPTA et al., 2018). Leuprolida, goserelina, triptorelina, busrelina e histerelina são exemplos dos agonistas utilizados (HU et al., 2020).

Apesar de o principal objetivo da TDA ser induzir uma redução transitória dos níveis de testosterona sérica, alguns estudos têm demonstrado que a recuperação

desse hormônio, após a cessação da terapia, pode acontecer apenas parcialmente e geralmente necessita de período prolongado para ocorrer. A literatura diverge com relação aos critérios de definição de recuperação da testosterona. A maioria dos estudos utiliza como referência retorno aos níveis normais de testosterona, enquanto uma minoria considera retorno ao nível basal pré-castração. De uma maneira geral, a taxa de recuperação de testosterona tem sido bastante variável (cerca de 7 a 96%), devido a fatores como heterogeneidade na definição dos critérios de recuperação dos níveis hormonais, da duração da exposição à TDA, tempo de seguimento e idade do paciente (NASCIMENTO et al., 2019). Nascimento e colaboradores (2019) publicaram que a taxa de recuperação da produção hormonal após a cessação da TDA varia de acordo com a idade do paciente, níveis basais de testosterona antes do início do tratamento e tempo de duração da mesma. Aproximadamente 25% dos pacientes falharam em normalizar seus níveis de testosterona após 24 meses da cessação da TDA e um décimo dos tratados permaneceu com níveis de castração (NASCIMENTO et al., 2019).

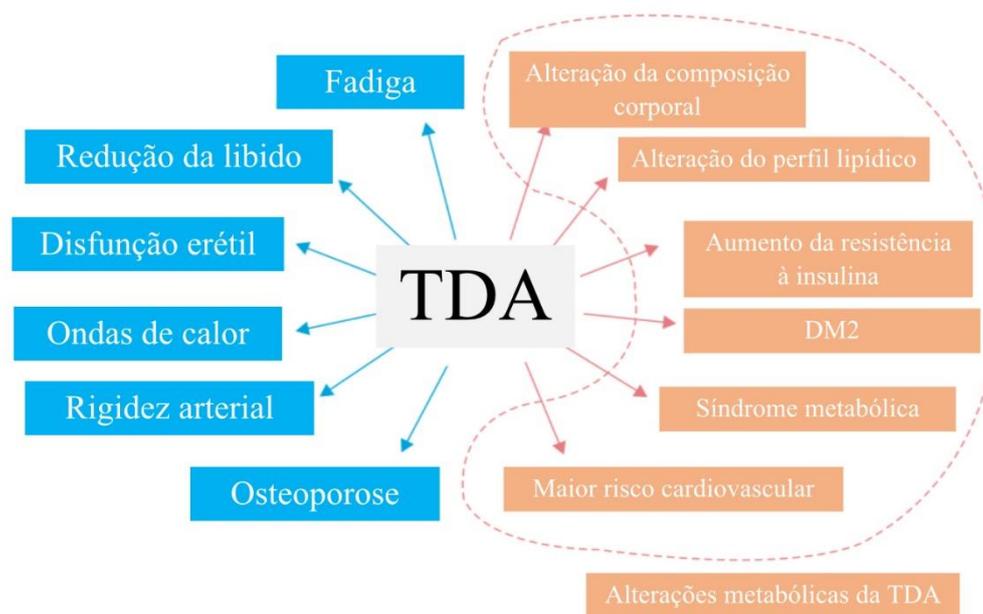
1.2 Efeitos colaterais da terapia de deprivação androgênica

A testosterona está implicada no controle de várias funções corporais, como sexual, cognitiva e física, bem como em processos metabólicos. Seus baixos níveis séricos associam-se à redução de massa óssea, alterações glicêmicas e eventos cardiovasculares precoces (NASCIMENTO et al., 2019). O declínio dos níveis de testosterona tem sido associado a inúmeras condições crônicas, como síndrome metabólica (SM), diabetes mellitus (DM) e doença cardiovascular (DCV), o que contribui para a elevação da morbidade e mortalidade em pacientes hipogonádicos. Alguns estudos têm demonstrado que homens com DCV estabelecida frequentemente apresentam níveis de testosterona reduzidos, independentemente da presença de outros fatores de risco cardiovasculares (CASTELA; VENDEIRA; COSTA, 2011). Adicionalmente, tem sido descrito na literatura que a reposição de testosterona pode ter impacto positivo, contribuindo para a redução da progressão de DCV, assim como para a melhora da função endotelial, sugerindo efeito androgênico benéfico no endotélio (CASTELA; VENDEIRA; COSTA, 2011).

Apesar de a TDA aumentar a sobrevivência de muitos homens com CaP, esse tratamento relaciona-se com diversos e significativos efeitos colaterais, como

fenômenos vasomotores, anemia, fadiga, redução da libido, disfunção erétil e osteopenia (ZAREBA et al., 2016) (Figura 3).

Figura 3- Efeitos adversos da terapia de deprivação androgênica. DM: diabetes mellitus; TDA: terapia de deprivação androgênica.



Fonte: Adaptado deChoi; Chan (2015).

1.3 A saúde óssea e a composição corporal na terapia de deprivação androgênica

Os andrógenos são importantes para a manutenção da composição corporal em homens, contribuindo para aumento da massa magra e supressão do acúmulo de gordura. Já foi demonstrado anteriormente que existe uma associação inversa entre a presença de obesidade e os níveis de testosterona(ZUMOFF et al., 1990). A obesidade tem sido considerada o fator isolado mais importante para predizer a presença de níveis reduzidos de testosterona. De modo recíproco, baixos níveis de testosterona e de globulina ligadora de hormônios sexuais podem predizer acúmulo de gordura intra-abdominal, desenvolvimento de obesidade central (COUILLARD et al., 2000) e aumento do risco de SM (TZORTZIS et al., 2017).

Vários estudos têm demonstrado que homens em uso de TDA apresentam, alguns meses após início do tratamento, alteração do peso e da composição corporal.

Essas mudanças são mais significativas em indivíduos mais idosos (SMITH et al., 2012). O termo obesidade sarcopênica, caracterizado pelo aumento da distribuição de gordura associado à redução de massa muscular, tem sido utilizado para descrever a alteração encontrada nesses pacientes (ZAMBONI et al., 2008).

Em adultos saudáveis, a partir dos 40 a 45 anos de idade, há uma perda de massa magra que varia de 1 a 2% ao ano. Em homens submetidos à TDA, entretanto, estima-se que ocorra uma perda de massa magra de cerca de 2 a 3,60% um ano após o início da terapia. Essa perda é mais intensa nos primeiros seis a nove meses após o início do tratamento (OWEN et al., 2017). A redução pode comprometer a execução de atividades diárias, aumentar o risco de quedas e fraturas (BYLOW et al., 2008). Foi constatado ainda que, mesmo após a cessação da TDA, e recuperação dos níveis de testosterona semelhantes à de homens eugonádicos, a perda de massa magra pode não ser revertida (SPRY et al., 2012).

Em homens, a massa gorda (MG) costuma aumentar, atingindo o pico na faixa etária de 60 a 74 anos. Após os 75 anos, costuma permanecer estável ou apresentar uma discreta redução ao longo da vida. (MUDALI; DOBS, 2004). Entretanto, naqueles homens submetidos à TDA, há aumento progressivo da MG além desse platô, em geral não revertida após a suspensão do tratamento (SPRY et al., 2012). A TDA tem sido associada a um aumento de cerca de 13% na gordura abdominal subcutânea e de 22% na gordura visceral abdominal após 48 semanas do início do tratamento (HAMILTON et al., 2011). Essa elevação do percentual de gordura subcutânea e visceral contribui para a ocorrência das desordens metabólicas associadas ao tratamento (SMITH et al., 2008).

A TDA também está associada a uma deterioração da saúde óssea, caracterizada por perda de massa óssea e maior risco de osteoporose (OWEN et al., 2017). Em homens saudáveis há uma perda progressiva de massa óssea relacionada à idade, que varia de cerca de 0,5 a 1% ao ano em diferentes locais esqueléticos, incluindo o colo do fêmur, quadril total e coluna lombar. Naqueles submetidos à TDA, entretanto, ocorre uma perda de massa óssea acelerada, particularmente nos primeiros seis meses de tratamento. A perda anual estimada é de 0,6 a 3,9% no colo do fêmur e 2,3 a 4,80% na coluna (OWEN et al., 2017).

1.4 A terapia de deprivação androgênica e a doença cardiovascular

Mais recentemente, tem aumentado a conscientização de que a TDA pode causar efeitos adversos silenciosos, porém potencialmente letais. Evidências de vários estudos observacionais sugerem que homens em uso dessa terapia estão mais predispostos a apresentar eventos cardiovasculares (ZAREBA et al., 2016), uma vez que a TDA associa-se a maior risco de desenvolvimento de aterosclerose, dislipidemia, adiposidade e aumento da resistência à insulina (HU et al., 2020).

A associação entre TDA e risco cardiovascular (RCV) foi primeiramente reportada em um estudo observacional realizado por Keating e colaboradores (2006) (KEATING; O'MALLEY; SMITH, 2006). Os autores demonstraram aumento de 44% do risco de desenvolvimento de DM, 16% de doença coronariana, 11% de IAM e 16% de morte súbita (KEATING; O'MALLEY; SMITH, 2006). O aumento do risco de desenvolver um evento coronariano inicia-se precocemente, três meses após o início da terapia (NGUYEN et al., 2015). De maneira similar, um estudo dinamarquês de coorte populacional encontrou elevação de 31% do risco de IAM e 19% de AVC em pacientes tratados com TDA (JESPERSEN et al., 2014). Isso fez com que importantes sociedades médicas (Associação Americana de Cardiologia, Sociedade Americana de Oncologia, Associação Americana de Urologia e Sociedade Americana de Radioterapia) divulgassem um alerta a respeito dos cuidados necessários para a utilização dessa terapia em pacientes de alto risco (LEVINE et al., 2010).

Estudo de seguimento de longo prazo de pacientes com CaP demonstrou que indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos e com múltiplas comorbidades associadas apresentam uma probabilidade maior de morrer de outras causas do que propriamente do CaP (DASKIVICH et al., 2013). Essa observação ganha ainda mais importância quando se considera o aumento do RCV associado a alguns tipos de tratamento para CaP (NGUYEN et al., 2015).

É importante salientar que os diferentes métodos de TDA divergem quanto ao RCV (LESTER; MASON, 2015). Além disso, outros fatores podem contribuir para a variabilidade do RCV, como estágio do tumor, duração da TDA e presença de comorbidades associadas. Aqueles pacientes com DCV pré-existente apresentam maior risco de apresentar novos eventos quando submetidos a esse tratamento (LESTER; MASON, 2015).

Entretanto, vale ressaltar que evidências apontam que o RCV é elevado (GUPTA et al., 2018) e parece ocorrer precocemente (NGUYEN et al.,

2015), independentemente do tempo de TDA, ocorrendo em pacientes submetidos a terapias de curta ou longa duração (GUPTA et al., 2018).

Zhao et al realizaram uma meta-análise com o objetivo de avaliar o papel da TDA no desenvolvimento de eventos cardiovasculares e morte por DCV. Foram incluídos seis estudos, totalizando 129.802 usuários de TDA e 165.605 pacientes com CaP submetidos a outras modalidades de tratamento. Os resultados confirmaram a hipótese de que a TDA está associada à elevação do risco de eventos e morte cardiovascular (ZHAO et al., 2014).

1.5 A terapia de deprivação androgênica e as alterações metabólicas

A redução dos níveis séricos de testosterona associa-se ainda ao aumento da resistência à insulina (RI) e da incidência de DM tipo 2 (DM2). Essa alteração da RI pode ocorrer precocemente, mesmo em pacientes previamente não diabéticos, dentro de 12 semanas após o início da TDA. O mecanismo que justifica essa alteração ainda não está completamente esclarecido. Fatores como o aumento da gordura corporal e a elevação de algumas adipocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e resistinas, encontradas nos pacientes em uso de TDA, têm sido implicados (TZORTZIS et al., 2017). Embora seja possível identificar uma redução precoce da sensibilidade à insulina, alteração na glicemia de jejum e diagnóstico de DM podem demorar cerca de um ano para ocorrer. Pacientes previamente diabéticos podem apresentar piora dos níveis glicêmicos e elevação da hemoglobina glicada (HbA1c) quando submetidos à TDA. Recomenda-se monitorização periódica dos níveis de glicemia de jejum e HbA1c desses pacientes (TZORTZIS et al., 2017).

Em um estudo transversal, Basaria et al. (2006) avaliaram homens com CaP submetidos à TDA por pelo menos 12 meses e os comparou a pacientes com CaP submetidos a outras modalidades de tratamento e a um grupo controle pareado por idade. Homens submetidos à TDA apresentaram maior índice de massa corpórea (IMC) e níveis significativamente mais elevados de glicemia de jejum, insulina e HOMA-IR. Foi evidenciado ainda que a deterioração do perfil metabólico após início da TDA ocorreu independentemente da idade e do IMC do paciente (BASARIA et al., 2006).

Asíndrome metabólica tem sido descrita em cerca de 36 a 75% dos pacientes submetidos à TDA. O aumento da adiposidade visceral, da lipólise hepática, resistência à insulina e de fatores pró-inflamatórios podem contribuir para o desenvolvimento de SM nesse cenário (TZORTZIS et al., 2017). A elevação da incidência de obesidade, RI, DM, dislipidemia (DLP) e SM em homens submetidos à TDA reforça a associação desse tratamento com o aumento do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (TZORTZIS et al., 2017). As mudanças metabólicas e aterotrombóticas encontradas em homens submetidos à TDA estão relacionadas a vários mecanismos, como a elevação dos níveis de citocinas, adiponectinas e fibrinogênio, que, por sua vez, contribuem para a resistência à insulina e aterogênese (GUPTA et al., 2018).

Bosco et al em uma meta-análise que incluiu nove estudos observacionais demonstraram como a TDA influencia o perfil metabólico dos pacientes, sendo evidenciada correlação direta entre a terapia e o risco de SM e DM. Nesse estudo, pacientes com CaP tratados com TDA apresentaram um risco 75% maior de desenvolver SM e 36% maior de desenvolver DM quando comparados a homens não submetidos à TDA (BOSCO et al., 2015).

Entretanto, vale ressaltar que as alterações metabólicas associadas à TDA podem diferir um pouco das encontradas na síndrome metabólica clássica (CHOI; KAM, 2015; ZAREBA et al., 2016). Os estudos divergem quanto ao local predominante de acúmulo de gordura durante a TDA. Em alguns, o acúmulo predominante de gordura é subcutâneo, enquanto em outros foi evidenciado aumento tanto de gordura visceral, quanto subcutânea (HAMILTON et al., 2011; SMITH et al., 2011; SMITH et al., 2008).

As alterações no perfil lipídico decorrentes da TDA também divergem das descritas na SM clássica (RUSSELL; GROSSMAN, 2021). Durante a TDA, geralmente, evidencia-se elevação dos níveis de colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL), ao contrário do que ocorre na SM clássica (ZAREBA et al., 2016). Entretanto, as alterações no perfil lipídico durante a deprivação androgênica podem divergir entre os estudos, a depender do tamanho da população estudada, tempo de duração e tipo da TDA empregada (RUSSELL; GROSSMAN, 2021). Na maioria, o uso de análogos de GnRH, em associação a bloqueadores dos receptores androgênicos, assim como a orquiectomia, levam ao aumento dos níveis de CT, HDL e também dos triglicérides. Alguns estudos demonstraram elevação dos níveis de colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL), enquanto outros não evidenciaram mudanças

dos níveis desse tipo de colesterol. Portanto, a TDA costuma aumentar os níveis de colesterol total, às custas da elevação do colesterol não-LDL, em particular HDL (RUSSELL; GROSSMAN, 2021). A magnitude da elevação dos níveis de triglicerídeos parece depender da sua associação ao aumento da resistência à insulina (RUSSELL; GROSSMAN, 2021). Porém, outros fatores podem estar envolvidos, como a elevação dos níveis de adiponectina encontrada nesses pacientes. Sabe-se que obesos costumam apresentar níveis elevados de adiponectinas que, por sua vez, têm sido apontados como um fator de risco aterotrombótico (TZORTZIS et al., 2017).

A redução dos níveis séricos hormonais tem ainda associação direta com a presença e severidade de aterosclerose, aumento da rigidez da parede das artérias e redução da complacência arterial (CASTELA; VENDEIRA; COSTA, 2011; GUPTA et al., 2018). Além de induzir diretamente a dilatação arterial tem sido também demonstrado que os andrógenos podem ter função antiarrítmicas (ZAREBA et al., 2016).

Ao avaliar a influência da TDA sobre a pressão arterial sistêmica, os estudos têm sido conflitantes. Alguns apontam que essa terapia promove elevação da pressão arterial, enquanto outros não mostram alteração (DAVIS et al., 2015; SMITH et al., 2008).

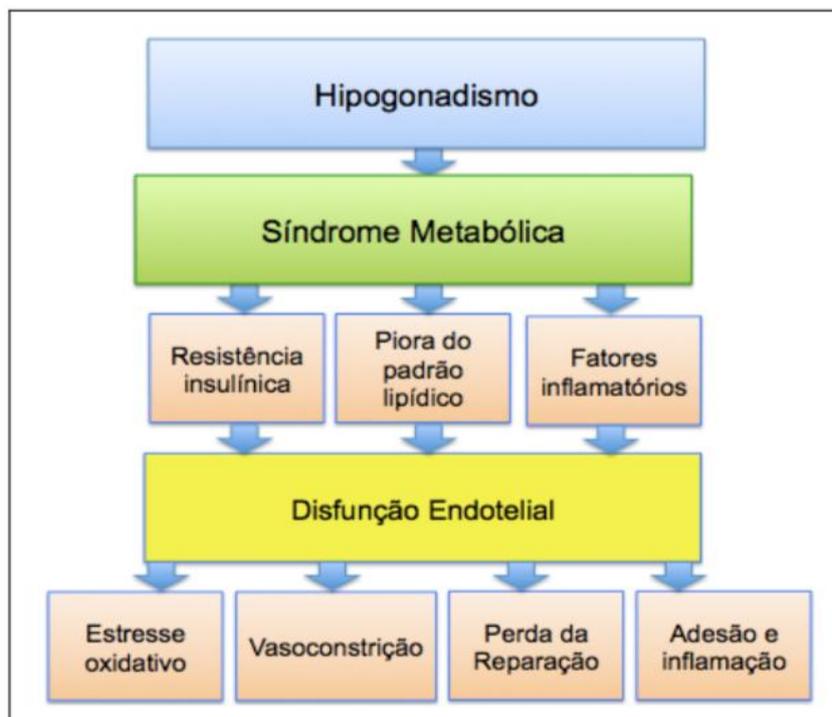
1.6 A função endotelial e a terapia de deprivação androgênica

Durante muitas décadas, o endotélio foi reconhecido apenas como uma barreira semipermeável entre o sangue e o interstício, controlando o transporte de pequenas células e líquidos. No entanto, tem sido demonstrado que o mesmo tem várias funções homeostáticas e metabólicas, ação antitrombogênica, além de produzir vários fatores regulatórios, como óxido nítrico (NO), prostaglandinas, endotelinas, prostaciclina, angiotensina II, dentre outros (CELERMAJER et al., 1992). Sabe-se que o endotélio é fundamental para angiogênese e, em condições fisiológicas, funciona como uma membrana anticoagulante, predominando suas ações fibrinolíticas e anti-agregantes (AVERSA et al., 2007). O equilíbrio entre a ação de substâncias vasoconstrictoras, como as endotelinas, e vasodilatadoras, como o NO e prostaciclina, regula a contratilidade muscular dos vasos e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo por todo corpo (CELERMAJER et al., 1992; TRAISH; GALOOSIAN, 2013).

O nível de testosterona circulante é fundamental para uma adequada função endotelial, uma vez que contribui para a manutenção do equilíbrio entre agentes vasoconstrictores e vasodilatadores. A testosterona apresenta ainda vários efeitos benéficos, como o controle da reatividade vascular, dos níveis de citocinas inflamatórias, expressão de moléculas de adesão celular, resistência à insulina e níveis séricos de lipídios (AVERSA et al., 2007) (Figura 4). ATDA, por induzir uma redução dos níveis séricos de testosterona, leva à disfunção endotelial. O dano endotelial, por sua vez, está associado a uma redução da expressão de óxido nítrico sintase (NOS), aumento da produção de dimetilarginina assimétrica (ADMA), espécies reativas de oxigênio, endotelinas e citocinas inflamatórias, como TNF- α , bem como a uma maior expressão de marcadores de adesão celular, como E-selectina, molécula de adesão intracelular (ICAM) e molécula de adesão vascular (VCAM) (AVERSA et al., 2007).

A redução da biodisponibilidade de NO nos pacientes submetidos à TDA ocorre tanto por diminuição da produção, secundária à redução da expressão da NOS, quanto por aumento da degradação. Como o NO funciona como um vasodilatador local, inibidor da adesão e agregação plaquetária, além de atuar como inibidor da proliferação de músculo liso e da interação entre leucócitos e células endoteliais, sua redução pode gerar vasoespasmos, trombose e proliferação vascular anormal, o que, por sua vez, contribui para a formação de placas aterogênicas (CELERMAJER et al., 1992). O dano endotelial leva ainda à desregulação de fatores fibrinolíticos, alteração da sua regeneração por células progenitoras endoteliais (EPCs), aumento da apoptose celular, aumento da permeabilidade e do tônus vascular (ROSANO et al., 2007).

Figura 4 - Mecanismos envolvidos na associação entre o hipogonadismo e a disfunção endotelial.



Fonte: Soares(2018, p. 31).

Portanto, o endotélio desempenha um papel central no processo de aterosclerose, desde a sua gênese até os estágios mais avançados. O comprometimento da função endotelial precede o desenvolvimento da aterosclerose, evidenciada pela rigidez da parede arterial e formação de placas de ateroma (THIJSEN et al., 2019). A aterosclerose per si é caracterizada por lesões decorrentes da progressão de estrias gordurosas para placas, as quais levam ao espessamento da íntima arterial, acúmulo de células inflamatórias, proliferação de músculo liso vascular, depósito de lipídios extracelulares e de tecido fibroso (DEANFIELD; HALCOX; RABELINK, 2007).

Alguns modelos animais submetidos à deprivação androgênica confirmaram a hipótese de que a privação de andrógenos contribui para a aterosclerose. Camundongos orquiectomizados que consumiam uma dieta rica em gordura desenvolveram maiores lesões ateroscleróticas quando comparados aos controles, com testículos intactos. Foi demonstrado ainda que a suplementação de testosterona nos modelos orquiectomizados reduziu significativamente o tamanho da lesão de aterosclerose quando comparado ao controle (NATHAN et al., 2001).

A testosterona associa-se ainda à regulação do tônus vascular. Já foi demonstrado que esse hormônio dilata a vasculatura coronária, aórtica e braquial por ambas as vias, endotélio-dependente e independente, sugerindo que possa ser um importante regulador da complacência de médias e grandes artérias. A complacência

vascular reduzida, secundária à disfunção endotelial, associada ao prejuízo da produção de mediadores como o óxido nítrico, contribui para o enrijecimento arterial, acarretando importante repercussão hemodinâmica. Essa rigidez, por sua vez, tem sido considerada um independente fator de RCV (SMITH et al, 2001).

A disfunção endotelial foi originalmente demonstrada pela infusão de acetilcolina em artérias coronárias ateroscleróticas (LUDMER et al, 1986). Os estudos clínicos avaliaram a mudança de diâmetro do vaso por angiografia coronária, sendo observado que a acetilcolina desencadeava liberação do NO pelo endotélio intacto, promovendo vasodilatação. Por outro lado, naqueles com disfunção endotelial, ocorria vasoconstrição (DEANFIELD; HALCOX; RABELINK, 2007). No entanto, como essa técnica de avaliação era invasiva e não aplicável na prática clínica, metodologias não - invasivas foram desenvolvidas (THIJSEN et al., 2019).

Celemajer e colaboradores (1992) publicaram técnica de avaliação da reatividade da artéria braquial por meio de ultrassonografia como método de análise da função endotelial, a qual tem sido largamente utilizada por ser não-invasiva, custo-efetiva e não expor o paciente à radiação. Consiste na mensuração da dilatação fluxo-mediada (DFM) da artéria braquial, que está relacionada à capacidade de resposta dos vasos a estímulos mecânicos, regulando seu tônus e redistribuindo seu fluxo após a cessação do estímulo. Uma isquemia transitória, secundária a uma pressão aplicada no membro superior, provoca a liberação de NO pelo endotélio, induzindo um breve estado de alto fluxo sanguíneo na artéria braquial secundária à vasodilatação compensatória (CELEMAJER et al., 1992).

O aumento do fluxo e da tensão de cisalhamento ocorre durante a fase reativa, após a oclusão da artéria braquial, aproximadamente 60 segundos após a liberação do manguito (CORRETTI et al., 2002). Cerca de 70% da dilatação da artéria braquial observada um minuto após a liberação do manguito é atribuível à síntese de NO (CORRETTI et al., 2002).

Nos primeiros estudos que avaliaram a DFM, o diâmetro do pico foi examinado 60 segundos após a desinsuflação do manguito (CELEMAJER et al, 1992). Entretanto, durante a última década, vários estudos demonstraram que esta medida após um minuto pode subestimar significativamente o verdadeiro pico de dilatação (BLACK et al, 2008). Desse modo, para garantir a determinação do verdadeiro pico do diâmetro da artéria braquial deve-se fazer a análise durante 180 segundos após a desinsuflação do manguito (THIJSEN et al., 2019).

O prejuízo da DFM tem sido associado a condições que predispõe à aterosclerose e DCV, representando um estágio inicial no desenvolvimento de lesão subclínica de órgão-alvo e eventos clínicos tardios, como IAM e AVC (CHARAKIDA et al, 2010).

A alteração da DFM já foi associada à progressão da espessura médio-intimal da carótida em uma população livre de DCV, em hipertensos e mulheres na pós-menopausa (THIJSSSEN et al., 2019). Em um estudo que acompanhou por três anos pacientes hipertensos, a DFM foi capaz de prever a progressão de lesões de órgãos-alvo, incluindo o aumento da espessura da camada íntima da carótida e a presença de albuminúria, mesmo após ajuste para fatores de RCV já conhecidos (YANG et al., 2014).

A DFM prejudicada também pode ser utilizada como um preditor para estenose de stent, após intervenções coronarianas, tendo sido demonstrado em vários estudos seu valor prognóstico em prever eventos cardiovasculares (PATTI et al, 2005). Meta-análises apontam uma significativa redução de cerca de 8 a 13% no RCV para cada aumento de um ponto percentual no fluxo-mediado da artéria braquial em populações de baixo ou alto risco (MATSUZAWA et al, 2015 e RAS et al, 2013).

A melhora a longo prazo da DFM também pode ter implicações prognósticas. Como a DFM responde rapidamente às terapias, sua utilização poderia ser aplicada para avaliar um determinado desfecho. A falta de melhora da DFM, por exemplo, poderia identificar pacientes que não responderam a determinado tratamento proposto, desse modo, sugerindo a implementação de novas terapias. Entretanto, seu aumento em resposta a um tratamento pode traduzir melhora da função endotelial e proteção contra aterosclerose (GHIADONI, TADDEI, VIRDIS, 2012).

Vários fatores podem influenciar a DFM, como alimentos, álcool, tabagismo, suplementos, drogas, atividade física e estresse mental (THIJSSSEN et al., 2019). Embora alguns fatores afetem diretamente, estimulando a liberação de NO, outros, como o exercício físico, podem modificar o tônus vasomotor e o diâmetro da artéria. Portanto, é necessário que seja realizada uma preparação para que a técnica seja válida e reprodutível (DAWSON et al., 2013).

A prática de exercícios físicos deve ser evitada nas 24 h que antecedem o exame, e jejum de pelo menos seis horas é necessário. Deve-se ainda evitar o consumo de cafeína, vitamina C e álcool por pelo menos 12h antes da realização do exame. Tabagismo deve ser evitado seis horas antes do exame e, naqueles que fazem uso de

medicamentos, o exame deve ser realizado após um tempo padronizado. Como o estresse mental influencia o resultado, a avaliação deve ser realizada em uma sala silenciosa e com temperatura controlada após um período de repouso de pelo menos 15 minutos (THIJSEN et al., 2019).

Uma série de drogas pode exacerbar a vasodilatação braquial de maneira aguda, como o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina, enquanto outras, quando administradas cronicamente, são capazes de melhorar a resposta vascular, como é o caso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), betabloqueadores e estrogênios (KOVACS et al., 2006; JAWA et al., 2008; PERRONE-FILARDI et al., 2009).

O diâmetro basal da artéria braquial (DBAB) tem se mostrado um potencial fator de confusão da DFM, pois existe uma correlação inversa entre a DFM e esse diâmetro. Além disso, o estresse de cisalhamento durante a hiperemia reativa, um estímulo para DFM, parece ser menor nas grandes artérias. Desse modo, um maior diâmetro basal, resulta em menor DFM (MARUHASHI et al., 2017).

A medida basal da artéria braquial é capaz de influenciar a mudança percentual da DFM de duas maneiras. Primeiramente, quanto maior o diâmetro basal menor será o percentual de variação após o estímulo. O registro da mudança absoluta do diâmetro minimizará essa limitação. Também é conhecido que artérias menores parecem dilatar mais quando comparadas às artérias maiores. Ambos os fatores devem ser levados em consideração ao comparar respostas vasodilatadoras entre indivíduos e grupos com diferentes diâmetros basais. Em estudos em que as comparações são realizadas antes e após uma intervenção nos mesmos indivíduos, a variação percentual pode ser o método mais prático para ser utilizado, se o diâmetro basal permanecer estável ao longo do tempo. O método mais adequado de avaliação é relatar o diâmetro basal antes e após o estímulo, além da variação absoluta e percentual do diâmetro (CORETTI et al., 2002).

É possível determinar a DFM nas artérias radiais, axilares e femorais. No entanto, artérias com diâmetro menor que 2,5 mm são mais difíceis de analisar. Por outro lado, mudanças na dilatação são menos perceptíveis em vasos com diâmetro maior que 5mm (CORETTI et al., 2002).

Indivíduos com idade mais avançada, hipertensos ou dislipidêmicos costumam apresentar uma maior variabilidade da DFM. Achados de estudos anteriores indicam que a presença de fatores de RCV pode estar associada a um menor percentual

de DFM, além de prejudicar a sua reprodutibilidade. Além disso, diferenças nas complacências e estruturas vasculares dessa população podem contribuir para esta maior variabilidade (THIJSSSEN et al., 2019).

Em um estudo conduzido por Dalli et al. (2002) o valor percentual da DFM que indicou função endotelial preservada foi de $7,8 \pm 3,10\%$ em homens saudáveis. Por outro lado, Hashimoto et al. (1998) identificaram valores de DFM em homens saudáveis de $8,91 \pm 0,44\%$.

Como técnica validada, a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial permite a avaliação da macrovasculatura NO dependente, com boa correlação com a função endotelial (DEANFIELD et al., 2005).

Entretanto, os resultados dos estudos que avaliaram a influência da TDA na função endotelial foram divergentes. De forma pioneira, Herman e colaboradores (1997) reportaram que homens submetidos à castração química ou cirúrgica apresentaram aumento de DFM em comparação ao grupo controle. No entanto, esses resultados foram reportados em homens sem fatores de risco para DCV, o que não representa a população tipicamente submetida à TDA, além de contradizerem evidências de aumento de RCV nesse grupo de pacientes. Mais recentemente, Nguyen e colaboradores (2015) demonstraram resultados semelhantes, com aumento de vasodilatação endotélio-dependente em homens submetidos à TDA. Por outro lado, Gilbert e colaboradores (2013) evidenciaram redução de DFM em pacientes submetidos à TDA. O tempo de duração do bloqueio androgênico tem sido apontado como um dos fatores possivelmente responsável pela divergência desses resultados.

1.7 A função endotelial e os biomarcadores

Nas últimas décadas, muitos biomarcadores têm sido investigados para avaliar a presença e a severidade de lesão endotelial em condições de risco, como doença arterial coronariana, DM e HAS. Já está bem estabelecido que a inflamação é um importante mediador de todas as fases da aterosclerose, desde o recrutamento de leucócitos e acúmulo de lipídios na parede das artérias até a formação e rompimento de placas instáveis, culminando em síndromes isquêmicas (CELERMAJER et al., 1992).

Várias evidências têm apontado que a testosterona, além de ser considerada o principal hormônio sexual em homens (MOHAMED et al., 2019), atua também como um modulador da inflamação (MOHAMED et al., 2019), desempenhando um papel

direto na fisiopatologia da aterosclerose. Desse modo, como resultado do bloqueio da produção de testosterona durante a TDA, pode ocorrer um aumento da inflamação que, por sua vez, pode contribuir para sintomas presentes durante o tratamento, como fadiga, depressão e comprometimento cognitivo (HOOGLAND et al., 2021).

O aumento dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios tem sido associado a aumento do RCV em vários estudos clínicos. Proteína C reativa (PCR) e lipoproteína (a) têm sido apontadas como importantes marcadores de RCV (BLAKE; RIDKER, 2002). A PCR é um marcador de inflamação sistêmica bastante utilizado na prática clínica, produzido pelo fígado em resposta à IL-6, sendo muitas vezes utilizado como um substituto da atividade desta interleucina (HOOGLAND et al., 2021). A lipoproteína (a) circula em associação com o colesterol LDL e pode contribuir diretamente para a aterogênese. Entretanto, mais estudos são necessários para confirmar o uso desses marcadores como indicadores de disfunção endotelial (BLAKE; RIDKER, 2002).

2 JUSTIFICATIVA PARA A REALIZAÇÃO DO PROJETO

Dada a relevância do tema e a ausência de consenso na literatura, pretendeu-se, no presente estudo, avaliar se homens com CaP submetidos à TDA apresentavam prejuízo precoce da vasodilatação endotélio-dependente, assim como avaliar as alterações metabólicas relacionadas ao tratamento.

A confirmação precoce de mudanças metabólicas e a identificação de disfunção endotelial através da utilização de um método não-invasivo permitirão a implantação de medidas preventivas, reduzindo possível impacto negativo dessa terapia nos pacientes oncológicos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar o impacto da TDA na função endotelial em pacientes tratados para CaP através da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a influência da TDA no marcador inflamatório PCR.
- Avaliar a influência da TDA nos níveis de pressão arterial sistêmica.
- Avaliar a interferência da TDA nos parâmetros antropométricos.
- Analisar as implicações da TDA no perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos), nos níveis de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina basal e HOMA-IR.
- Investigar os efeitos da TDA na distribuição da composição corporal através de bioimpedância elétrica.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clínico e prospectivo, que avaliou o impacto da TDA na função endotelial, nos índices antropométricos, níveis de pressão arterial sistêmica, perfil metabólico e distribuição corporal de pacientes em tratamento para CaP.

4.2 População do estudo, critérios de inclusão e exclusão

A população do estudo foi constituída por 19 pacientes portadores de CaP que foram submetidos à TDA, através do uso de acetato de goserelina 10,80mg (Zoladex LA[®]), aplicado via subcutânea a cada 12 semanas, por pelo menos seis meses.

Os indivíduos estudados apresentavam idade entre 55 e 78 anos e eram provenientes do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). O recrutamento dos pacientes foi iniciado em novembro de 2021 e finalizado em agosto de 2022.

Foram excluídos todos os pacientes com algum evento cardiovascular prévio, caracterizado pela presença de doença arterial periférica, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio ou angina instável.

Tabagistas ou ex-tabagistas que tinham cessado há menos de cinco anos também foram excluídos, pela provável interferência na função endotelial. Pacientes com DM há mais de dez anos e aqueles com DM descompensado ($HbA1c \geq 9,0\%$) não foram incluídos, pois, de acordo com estudo conduzido por Naka et al. (2012), para cada dez anos de doença, a DFM é reduzida em aproximadamente 1,0% (em valores absolutos de DFM).

Hipoglicemiantes orais, medicações anti-hipertensivas e hipolipemiantes foram permitidos e continuados ao longo do estudo, sem ajustes das doses. Um paciente fazia uso de insulina NPH, o qual também foi mantido inalterado durante o período de avaliação.

4.3 Aspectos éticos da pesquisa

O estudo foi realizado em conformidade às diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinki e obedeceu aos preceitos da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (NOVOA, 2014).

A inclusão dos pacientes na pesquisa foi feita mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após explicação sobre o conteúdo do protocolo diretamente ao paciente e/ou seu responsável legal (APÊNDICE C).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, parecer nº 4.707.157 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, parecer nº 4.794.582.

A participação foi voluntária, sendo conferido o direito ao paciente de recusar-se a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem prejuízo para as partes envolvidas.

4.4 Protocolo do estudo

Todos os participantes foram avaliados em duas visitas. A primeira foi realizada antes do paciente iniciar a TDA e a segunda visita ocorreu 12 semanas depois, ocasião em que o paciente faria a segunda aplicação da medicação.

Nas duas ocasiões, foi preenchido pelo médico responsável um formulário de avaliação (APÊNDICE A) durante a anamnese, com registro das seguintes informações: história de tabagismo, etilismo, presença de fatores de risco associados (DM, HAS, obesidade, sedentarismo, dislipidemia), medicações em uso, resultado da biópsia de próstata e valor de PSA antes do início de qualquer tipo de tratamento. Em seguida, foi realizado exame físico completo, incluindo a verificação de peso, estatura, circunferência abdominal e pressão arterial.

A aferição da pressão arterial foi realizada após um mínimo de cinco minutos de repouso, na posição sentada, utilizando-se esfigmomanômetro manual (marca Premium®). O manguito foi colocado no braço direito com sua bolsa inflável posicionada sobre a artéria braquial. O paciente foi orientado a não falar durante o procedimento (BARROSO et al., 2021). Todos os pacientes estavam em jejum de 12 horas.

Todosos pacientes realizaram ultrassonografia (US) com doppler para cálculo da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. Foi realizado também exame de bioimpedância elétrica (BIE), bem como coleta sanguínea para análise bioquímica e hormonal.

A avaliação médica, a coleta sanguínea, o US com doppler de artéria braquial e a BIE foram realizados antes da introdução da TDA e três meses após seu início (Quadro 1).

Quadro 1 - Procedimentos realizados durante as visitas dos pacientes submetidos à terapia de deprivação androgênica.

Procedimentos realizados na visita 1 (semana 0) e visita 2 (semana 12)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Coleta de dados demográficos e socioeconômicos: <ul style="list-style-type: none"> - Idade e procedência 2. Registro de informações durante a anamnese: <ul style="list-style-type: none"> - Presença de comorbidades (DM, HAS, DLP, obesidade, sedentarismo), história de tabagismo, etilismo, resultado de PSA e biópsia de próstata 3. Coleta de dados antropométricos: <ul style="list-style-type: none"> - Peso, estatura, circunferência abdominal 4. Aferição da pressão arterial 5. Avaliação da função endotelial <ul style="list-style-type: none"> - Avaliação da medida basal da artéria braquial e da medida após estímulo e cálculo da DFM 6. Dosagem do perfil androgênico <ul style="list-style-type: none"> - Testosterona total 7. Dosagem de marcador de inflamação <ul style="list-style-type: none"> - PCR 8. Avaliação do perfil metabólico <ul style="list-style-type: none"> - Glicemia de jejum, HbA1c, colesterol total e frações, triglicérides, insulina basal, HOMA-IR 9. Avaliação da composição corporal <ul style="list-style-type: none"> - Realização de exame de bioimpedância elétrica

Fonte: Elaborado pela autora.

Foi escolhido o intervalo de três meses para a segunda avaliação dos pacientes, pois esse foi o período mais precoce já descrito na literatura relacionado ao aumento da incidência de DM e DAC em homens submetidos à TDA (NGUYEN et al., 2015).

4.5 Definições

Definiu-se como hipertenso o paciente que já estava em uso de qualquer anti-hipertensivo ou apresentava nível de pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90mmHg (BARROSO et al., 2021).

Utilizaram-se os critérios propostos pela *International Diabetes Federation* (IDF) (ALBERT; ZIMMET; SHAW, 2005) para definir a presença de síndrome metabólica, sendo necessário aumento da circunferência abdominal, caracterizada nos homens da nossa população por um valor maior ou igual a 90cm, associado a pelo menos dois dos seguintes achados:

- Triglicerídeos maior ou igual a 150mg/dL;
- Níveis de HDL menores que 40mg/dL;
- Glicemia de jejum maior ou igual a 100mg/dL ou diagnóstico prévio de DM;
- PAS maior ou igual a 130mmHg e /ou PAD maior ou igual a 85mmHg ou diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica.
- Tratamento para dislipidemia.

Conforme os critérios preconizados pela *American Diabetes Association* (ADA) (2022), considerou-se diagnóstico de pré-diabetes:

- Glicemia de jejum maior ou igual a 100 e menor ou igual a 125 mg/dL;
- Glicemia após a realização de teste oral de tolerância à glicose contendo 75g de glicose anidra (TOTG 75g) maior ou igual a 140 e menor ou igual a 199 mg/dL;
- HbA1c maior ou igual a 5,7 e menor ou igual a 6,4% (utilizando método certificado pela *National Glycohemoglobin Standardization Program-NGSP*).

Ainda conforme a ADA (2022), considerou-se diagnóstico de diabetes:

- Glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dL após pelo menos oito horas de jejum;
- Glicemia maior ou igual a 200mg/dL após a realização TOTG 75g;

- HbA1c maior ou igual a 6,5% (utilizando método certificado pela NGSP);
- Glicemia maior ou igual a 200mg/dL associada a sintomas sugestivos de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia ou perda de peso.

Na ausência de sintomas de hiperglicemia, dois testes diagnósticos alterados, utilizando o mesmo método ou não, foram necessários para o diagnóstico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

Nos pacientes em que não houve variação ou que houve diminuição no diâmetro basal da artéria braquial foi considerado porcentagem zero para análise do fluxo-mediado da artéria braquial.

4.6 Avaliação estatística

Os dados foram armazenados no programa Excel e analisados no programa SPSS versão 21.0. Foram calculadas frequências absolutas e relativas, médias e desvio padrão. Testou-se a normalidade das variáveis e utilizaram-se mediana e intervalo interquartil(IIQ) quando as variáveis não seguiam uma distribuição normal e média e desvio padrão quando apresentaram distribuição normal. Para testar a normalidade das variáveis, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação das variáveis quantitativas, antes e três meses após, ocorreu por meio do teste de Wilcoxon. Foi considerado estatisticamente significante um valor P menor que 0,05.

4.7 Instrumentos de avaliação

4.7.1 Estudo da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

Todos os exames de ultrassonografia para determinação da DFM foram realizados por um mesmo médico especialista em radiologia e diagnóstico por imagem, experiente e familiarizado com a técnica aplicada.

A técnica envolveu o repouso do paciente por pelo menos dez minutos em posição supina antes da realização do exame, em quarto confortável, com temperatura controlada(entre 20°C e 25°C)eseu membro superior dominante posicionado confortavelmente em extensão. Atividade física e cafeína foram evitados nas 24h que antecederam o exame.

Todos os pacientes foram avaliados pela manhã, após 12 horas de jejum, já que a realização do exame em diferentes horários pode afetar o resultado (THIJSSSEN et al., 2011). Os pacientes foram também orientados a não fazer uso, quando possível, de qualquer medicação na manhã antes da realização do exame.

O uso dos medicamentos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais, hipolipemiantes e insulina NPH foram mantidos inalterados na véspera da realização do exame.

Utilizou-se o aparelho de ultrassonografia (modelo WS80A, SAMSUNG®), equipado com transdutor linear de alta resolução vascular de 7,5MHz. As imagens ultrassonográficas foram obtidas usando o Modo B para identificar o diâmetro dos vasos. O diâmetro arterial foi avaliado através de um segmento de 1cm para mensurar a distância anteroposterior da parede das artérias (Figura 5).

Figura 5- Determinação do diâmetro ântero-posterior da artéria braquial durante a realização da ultrassonografia com doppler.



Fonte: Elaborada pela autora.

Para avaliação da DFM foi utilizado protocolo previamente descrito na literatura. Inicialmente, foram obtidas imagens em repouso, através da medida ultrassonográfica do diâmetro basal da artéria braquial na altura da fossa cubital. A

imagem utilizada para a medida do diâmetro médio foi adquirida após adequada visualização da luz da artéria, partindo-se da camada média-adventícia da parede anterior até a parede posterior (THIJSEN et al., 2011, 2019). O Doppler foi posicionado a 60° , em relação ao centro do vaso, identificado como a imagem mais clara entre as paredes anterior e posterior do vaso (Figura 6). Em seguida, um manguito de esfigmomanômetro foi posicionado distalmente ao local da medida (a cerca de 5cm da fossa cubital), e a artéria braquial foi ocluída após aplicar-se uma pressão de 50mmHg acima da pressão arterial sistólica por cinco minutos. A isquemia distal gera vasodilatação por um mecanismo autorregulatório. Em seguida, a pressão do manguito foi liberada lentamente (THIJSEN et al., 2019). Ao desinsuflar o *cuff*, ocorre uma hiperemia reativa, e o estresse de cisalhamento, com consequente elevação da concentração local de óxido nítrico, leva à dilatação da artéria braquial. Após um e três minutos da desinsuflação, foram realizadas novas medidas do diâmetro da artéria braquial e calculadas suas variações em relação à medida basal (THIJSEN et al., 2019) (APÊNDICE B).

Figura 6- Avaliação do diâmetro da artéria braquial antes do estímulo.



Fonte: Elaborada pela autora.

A DFM representa a mudança no diâmetro da artéria após estímulo, através do cálculo da porcentagem da variação do diâmetro da artéria braquial a partir da linha

de base. A DFM varia em função do grau de responsividade aos estímulos, do tônus vasomotor basal e da remodelação estrutural (THIJSEN et al., 2019).

$$\%DFM = \frac{(\text{Diâmetro da artéria braquial na hiperemia reativa} - \text{Diâmetro basal}) \times 100}{\text{Diâmetro basal da artéria braquial}}$$

Todas as imagens digitais foram armazenadas para análises subsequentes *offlinenomesmo* dispositivo de ultrassonografia.

4.7.2 Parâmetros antropométricos

Toda a avaliação antropométrica foi realizada pelo pesquisador principal, sendo registrados os valores de peso em quilogramas (kg), da estatura em centímetros (cm) e da circunferência abdominal (cm).

Para aferição do peso foi utilizada balança digital de plataforma modelo RIW 200, (Welmy®), com capacidade para 200 quilos e precisão de 100 gramas. Utilizou-se um estadiômetro vertical portátil de dois metros e precisão de um milímetro para a determinação da estatura (Welmy®).

Quadro 2 - Diagnóstico nutricional dos pacientes de acordo com o índice de massa corpórea.

IMC (kg/m ²)	Diagnóstico nutricional
< 18,50	Baixo peso
≥ 18,50 e < 25	Adequado ou Eutrófico
≥ 25 e < 30	Sobrepeso
≥ 30	Obeso

Fonte: Adaptado de World Health Organization (1995).

A circunferência abdominal foi verificada utilizando-se uma fita métrica retrátil de 1,50 metros (Genérico®), sendo a medida realizada no ponto médio entre a porção inferior da última costela e a borda superior da crista ilíaca, ao final de uma expiração normal (JAYAWARDENA et al., 2020).

O IMC foi calculado em kg/m^2 dividindo-se o peso (em kg) pela altura (em metros) ao quadrado. Para determinação do diagnóstico nutricional dos pacientes foram utilizados os pontos de corte estabelecidos pela *World Health Organization* (WHO) (1995) (Quadro 2).

4.7.3 Técnica da bioimpedanciometria elétrica

A composição corporal dos pacientes foi avaliada através do exame de bioimpedância elétrica (BIE) utilizando-se o aparelho Inbody 270 (InBody®). A BIE foi realizada antes da introdução da TDA e três meses depois.

O exame foi realizado pela manhã, com jejum de 12 horas, após esvaziar a bexiga e remover todos os acessórios metálicos, a fim de evitar interferência no teste. Todos os participantes foram orientados a não realizar exercício físico e não ingerir bebida alcoólica nas 24 horas que antecederam a BIE (MEDICI et al., 2005; TORIMOTO et al., 2011).

Esse instrumento consiste num método prático e não-invasivo de análise da composição corporal que utiliza a bioimpedância direta e multifrequência segmentar. O aparelho realiza dez medições de impedância usando duas frequências diferentes (20kHz e 100kHz) em cada um dos cinco segmentos do corpo, os quais são: braço direito, braço esquerdo, tronco, perna direita e perna esquerda (FOSBØL; ZERAHN, 2015).

Utilizou-se o sistema de eletrodos tetrapolar, com oito eletrodos, ficando dois em contato com os polegares e dois em contato com os dedos médios de cada mão. Os outros quatro eletrodos ficaram em contato com os pés, sendo dois na porção anterior e os outros dois na porção posterior (FOSBØL; ZERAHN, 2015).

A avaliação da composição corporal através desse exame baseia-se nas propriedades condutoras elétricas do corpo humano, por meio dos fluidos do corpo, avaliando a diferença de condutividade elétrica dos tecidos. Durante a realização, uma corrente elétrica passa principalmente pelo compartimento corporal de menor resistência, que é a água, rica em eletrólitos. Portanto, a condutividade será proporcional à quantidade de água corporal total e a impedância dependerá do modo como um condutor responde a uma corrente alternada (FOSBØL; ZERAHN, 2015; MEDICI et al., 2005).

O exame determina a quantidade de água corporal total e estima a massa

muscular esquelética (MME) em kg, massa de gordura (MG) em kg e o percentual de gordura corporal (PGC).

Os seguintes parâmetros foram analisados: peso corporal (em kg), massa gorda (em kg), massa muscular esquelética (em kg) e percentual de gordura corporal (%).

Figura 7- Avaliação da composição corporal através de bioimpedância elétrica.



Fonte: Elaborada pela autora.

4.7.4 Análise laboratorial

Todos os pacientes realizaram coleta de sangue no período da manhã, após 12 horas de jejum antes e após três meses de TDA. O procedimento foi realizado por profissional especializado, utilizando-se material descartável. As amostras foram

coletadas em tubos (VACUETTE®), através de punção venosa periférica. Em seguida, foram imediatamente encaminhadas ao laboratório para processamento.

As dosagens laboratoriais foram realizadas com os kits comercialmente disponíveis através dos métodos descritos no Quadro 3.

O paciente que fazia uso de Insulina NPH não foi incluído na análise dos parâmetros insulina basal e HOMA-IR, uma vez que foi demonstrado que esse tipo de Insulina interfere com o ensaio laboratorial utilizado, podendo alterar seu resultado (OH; KIM; PARK, 2018).

Quadro 3- Técnicas laboratoriais dos exames realizados durante a avaliação dos pacientes com câncer de próstata submetidos à terapia de deprivação androgênica.

Exame Laboratorial	Material	Método e Kit comercial	Valor de Referência
Testosterona sérica total	Tubo vácuo gel 5ml VACUETTE®	Eletroquimioluminescência (Siemens®)	Superior ou igual a 50 anos: 86,49 a 788,22ng/dL
Glicemia de jejum	Tubo vácuo gel 5ml VACUETTE®	Hexoquinase (Glicose Hexoquinase_3, Siemens®)	70 a 99 mg/dL
Insulina basal	Tubo vácuo gel 5 ml VACUETTE®	Eletroquimioluminescência (<i>Elecsys Insulin</i> , Roche®)	2,6 a 24,90µUI/mL
Hemoglobina glicada	Tubo vácuo EDTA K2 4ml VACUETTE®	Cromatografia líquida de alta performance (Variant II Turbo HbA1c Kit-2.0, BioRad®)	Normal: inferior a 5,7% Risco aumentado para diabetes mellitus: 5,7 a 6,4% Diabetes mellitus: igual ou superior a 6,5%
Colesterol total e frações	Tubo vácuo gel 5ml VACUETTE®	Enzimático (Colesterol_2, Siemens®)	Com jejum < 190 mg/dL Sem jejum < 190 mg/dL
Triglicerídeos sérico	Tubo vácuo gel 5 ml de sangue VACUETTE®	Enzimático (<i>Triglycerides_2</i> , Siemens®)	Com jejum: < 150 mg/dL Sem jejum: < 175 mg/dL
Proteína C reativa	Tubo vácuo gel 5ml VACUETTE®	Imunoturbidimetria intensificada com látex (<i>CRP_2 Reagents</i> , Siemens®)	< 5mg/L
HOMAIR	Tubo vácuo gel 5 mL VACUETTE®	Calculado pela fórmula proposta por Mathews et col, a partir da determinação da glicemia e insulina em jejum	2,10 ± 0,70µUI/mL

Fonte: Elaborado pela autora.

5 RESULTADOS

No período de novembro de 2021 a agosto de 2022, foram avaliados 19 pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata submetidos à terapia de deprivação androgênica, dos quais 17 (89,47%) completaram o seguimento proposto. Dois pacientes não retornaram para a reavaliação e foram considerados perda de seguimento. Um deles era um paciente de 63 anos, obeso e sedentário, que evoluiu para óbito antes de sua reavaliação, provavelmente por infarto agudo do miocárdio. O outro participante não compareceu à segunda consulta agendada, após três meses de início da terapia. As características clínicas basais dos participantes estão resumidas na Tabela 1.

A idade média dos pacientes foi de $67,42 \pm 6,85$ anos (média \pm DP), com idade mínima de 55 anos e máxima de 78 anos. Dos indivíduos incluídos no estudo, 57,90% haviam sido submetidos à prostatectomia radical e 42,10% estavam realizando radioterapia.

Tabela 1 - Perfil inicial dos pacientes com câncer de próstata quanto ao tipo de tratamento realizado e características clínicas (n = 19).

Variáveis clínicas	N	%
Radioterapia		
Sim	8	42,1
Não	11	57,9
Prostatectomia radical		
Sim	11	57,9
Não	8	42,1
Terapia de deprivação androgênica		
Sim	19	100
Não	0	0
Atividade física		
Sim	3	15,8
Não	16	84,2
Ex-tabagista		
Sim	4	21,1
Não	15	78,9
HAS		
Sim	8	42,1
Não	11	57,9

Fonte: Elaborada pela autora.

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

Finaliza**Tabela 1** - Perfil inicial dos pacientes com câncer de próstata quanto ao tipo de tratamento realizado e características clínicas (n = 19).

Variáveis clínicas	N	%
DM		
Sim	7	36,9
Não	12	63,1
DLP		
Sim	3	15,7
Não	16	84,3
SM		
Sim	13	68,4
Não	6	31,6

Fonte: Elaborada pela autora.

DM: Diabetes mellitus; DLP: Dislipidemia; SM: Síndrome metabólica.

Dentre os indivíduos avaliados, 42,10% eram hipertensos e estavam fazendo uso de alguma medicação anti-hipertensiva, sendo que dois faziam uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, três de diuréticos, seis de bloqueadores do receptor de angiotensina, um de betabloqueador e dois de bloqueadores de canal de cálcio. Ademais, 36,90% dos pacientes eram diabéticos e faziam uso de hipoglicemiantes orais. Apenas um dos pacientes usava Insulina NPH, além do hipoglicemiante oral metformina. Dois dos indivíduos analisados faziam uso de estatina.

Segundo os critérios de definição propostos pela IDF (ALBERT; ZIMMET; SHAW, 2005), treze pacientes (68,40%) preenchem critério para síndrome metabólica antes da implementação da TDA. Durante o estudo, não houve qualquer alteração na medicação utilizada, intervenções cirúrgicas ou internações.

A maioria dos pacientes era sedentária (84,20%). Quanto ao hábito de fumar, quatro pacientes relataram ser ex-tabagistas, mas todos haviam suspenso há mais de 16 anos. Nenhum paciente tinha histórico de IAM, AVC ou doença arterial periférica.

A mediana do PSA dos pacientes antes do início de qualquer tratamento foi de 12,90ng/mL e o intervalo interquartil de 5,60 a 22,23ng/mL. Após três meses, a mediana encontrada do PSA foi de 0,12ng/mL com intervalo interquartil (0,01-0,41ng/mL), evidenciando uma redução estatisticamente significativa dessa dosagem após a 12 semanas de TDA (p=0,001).

Houve significativa redução dos valores plasmáticos de testosterona total, que variaram de $578,40 \pm 292,17$ ng/dL (média \pm DP) na dosagem inicial para $12,54 \pm 4,93$ ng/dL (média \pm DP) após três meses de terapia ($p < 0,001$).

Os demais resultados foram divididos conforme os objetivos propostos em:

- Avaliação da função endotelial
- Avaliação dos níveis de pressão arterial sistêmica
- Avaliação antropométrica
- Avaliação da composição corporal
- Avaliação de resposta inflamatória
- Avaliação do perfil metabólico

5.1 Avaliação da função endotelial

Para a avaliação da função endotelial antes e três meses após a TDA foram analisados: o diâmetro basal da artéria braquial, o diâmetro da artéria braquial pós-oclusão (medido 60 e 180 segundos após a liberação do *cuff* do tensiômetro), a variação absoluta do diâmetro da artéria braquial e a porcentagem de dilatação (variação percentual) do diâmetro da artéria antes e após o estímulo.

Observou-se, três meses após a implantação da TDA, redução significativa dos diâmetros basal e pós-oclusão da artéria braquial nas avaliações realizadas um e três minutos após a liberação do *cuff* do tensiômetro (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Avaliação dos diâmetros basal e pós-oclusão da artéria braquial e da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial após um minuto, antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica (n=17).

Variáveis	Antes da TDA	3 meses após TDA	P*
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Diâmetro basal (mm)	4,50 (4,00-4,80)	4,10 (3,80-4,20)	0,010
Diâmetro pós-oclusão em 1 min (mm)	4,70 (4,20-4,90)	4,30 (4,00-4,50)	0,001
Variação do diâmetro pós-oclusão em 1 min (mm)	1,00 (0,00-2,00)	2,00 (0,00-3,00)	0,481
DFM após 1 min (%)	5,27 (2,08-9,82)	7,50 (4,80-9,75)	0,600

Fonte: Elaborada pela autora.

*Teste de Wilcoxon.

IIQ: Intervalo interquartil; DFM: Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial; TDA: Terapia de deprivação androgênica.

Tabela 3 -Avaliação dos diâmetros basal e pós-oclusão da artéria braquial e da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial após três minutos, antes e três meses após a TDA (n=17).

Variáveis	Antes TDA		3 meses após TDA		P*
	Mediana (IIQ)		Mediana (IIQ)		
Diâmetro basal (mm)	4,50 (4,00-4,80)		4,10 (3,80-4,20)		0,010
Diâmetro pós-oclusão em 3 min (mm)	4,70 (4,30-4,90)		4,10 (4,00-4,40)		0,007
Varição do diâmetro pós-oclusão em 3 min (mm)	1,0 (0,00-3,00)		1,00 (0,00-2,00)		0,591
DFM após 3 min (%)	7,12 (3,86-10,06)		4,99 (2,65-8,35)		1,000

Fonte: Elaborada pela autora.

*Teste de Wilcoxon.

IIQ: Intervalo interquartil; DFM: Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial; TDA: Terapia de privação androgênica.

Observou-se um aumento não significativo estatisticamente no percentual de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial após 12 semanas de TDA, na avaliação realizada um minuto após a liberação do *cuff* do tensiômetro (Tabela 2). No entanto, observou-se redução da DFM, porém sem significância estatística, após o terceiro mês de TDA, três minutos após a liberação do *cuff* do tensiômetro (Tabela 3).

5.2 Avaliação da pressão arterial sistêmica

Observou-se uma significativa redução nos níveis médios de pressão arterial sistólica ($p=0,028$) quando comparamos os pacientes antes e três meses após a terapia. Também foi observada uma redução nos níveis médios de pressão arterial diastólica, mas sem diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação dos níveis de pressão arterial sistêmica antes e três meses após a terapia de privação androgênica(n = 17).

Variáveis clínicas	Antes TDA		3 meses após TDA		P*
	Média	DP	Média	DP	
PAS(mmHg)	123,16	9,4	117,06	9,85	0,028
PAD(mmHg)	65,79	9,0	64,71	8,74	0,470

Fonte: Elaborada pela autora.

*Teste de Wilcoxon.

PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; TDA: Terapia de privação androgênica

5.3 Avaliação antropométrica

Na avaliação inicial, seis pacientes foram classificados como obesos (31,57%), nove tinham sobrepeso (47,36%) e quatro tinham IMC dentro da normalidade (21,05%). Houve uma redução do IMC médio durante o período de avaliação, mas não foi significativa ($p=0,360$) (Tabela 5). Também não houve diferença estatisticamente significante dos valores do peso e circunferência abdominal antes e três meses após a TDA.

Tabela 5 - Avaliação do perfil antropométrico dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica ($n = 17$).

Variáveis clínicas	Antes TDA		3 meses após TDA		P*
	Média	DP	Média	DP	
CA (cm)	99,78	11,64	99,55	10,29	0,078
Peso (kg)	73,33	13,83	72,17	12,42	0,139
IMC (kg/m^2)	28,11	4,64	27,90	4,10	0,360

Fonte: Elaborada pela autora.

*Teste de Wilcoxon.

TDA: Terapia de deprivação androgênica CA: Circunferência abdominal; IMC: Índice de Massa Corpórea.

5.4 Avaliação da composição corporal

Não houve alteração estatisticamente significativa da massa de gordura e percentual de gordura corporal após três meses da terapia (Tabela 6). Com relação à massa muscular esquelética, observou-se aumento de $23,62 \pm 4,01 \text{kg}$ (média \pm DP) para $25,80 \pm 3,26 \text{kg}$ (média \pm DP), também sem significado estatístico ($p=0,824$).

Tabela 6 - Avaliação da composição corporal dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica ($n = 17$).

Variáveis clínicas	Antes TDA		3 meses pós TDA		P*
	Média	DP	Média	DP	
Massa muscular esquelética (kg)	23,62	4,01	25,80	3,26	0,824
Massa de gordura (kg)	24,84	8,71	24,82	8,18	0,276
PGC (%)	33,01	7,15	33,71	6,39	0,213

Fonte: Elaborada pela autora.

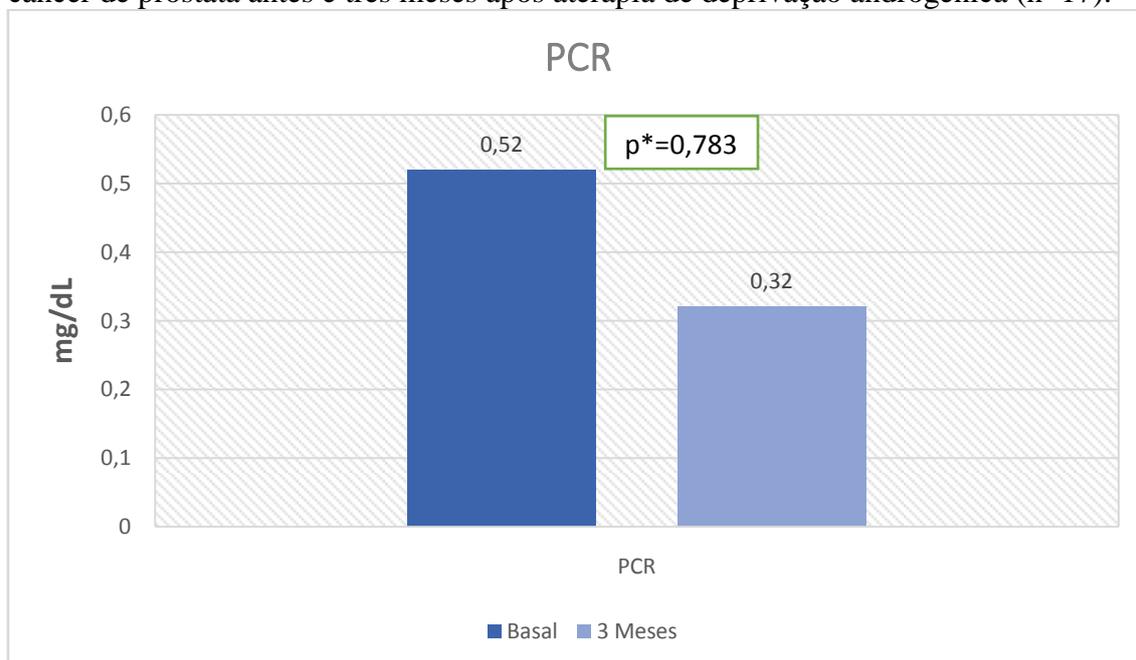
*Teste de Wilcoxon.

PGC: Percentual de gordura corporal; TDA: Terapia de deprivação androgênica.

5.5 Avaliação do marcador inflamatório proteína C reativa

Observou-se uma variação dos níveis médios de PCR de $0,52 \pm 0,86$ mg/dL (média \pm DP) antes do início da TDA para $0,32 \pm 0,33$ mg/dL (média \pm DP) após três meses (Gráfico 1). Entretanto, essa redução não foi estatisticamente significativa ($p=0,783$).

Gráfico 1 – Avaliação da dosagem plasmática de proteína C reativa em pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica (n=17).



Fonte: Elaborada pela autora.

*Teste de Wilcoxon.

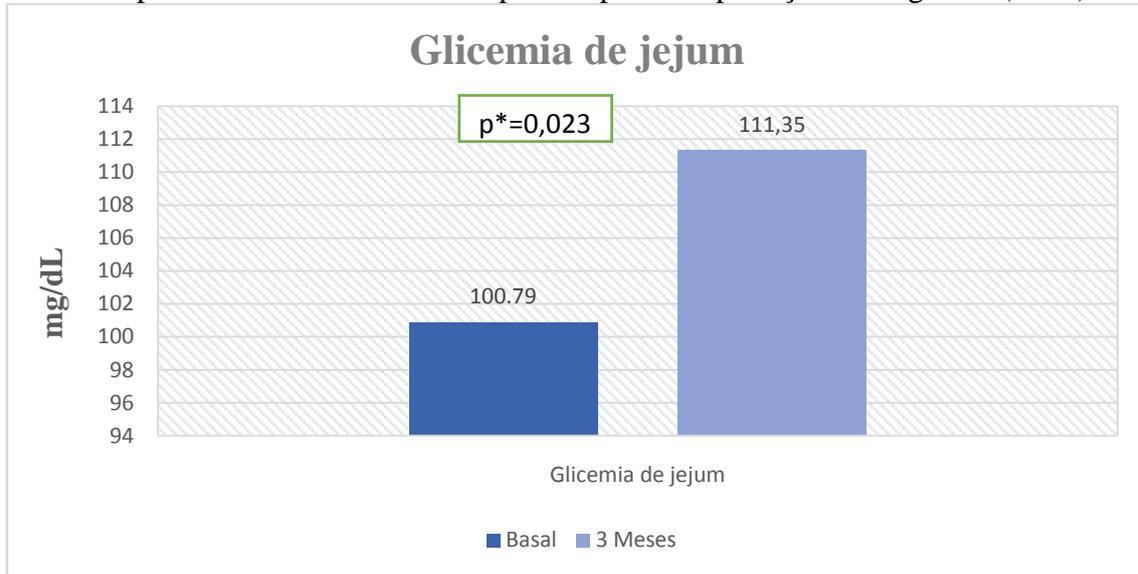
PCR: Proteína C reativa

5.6 Avaliação metabólica

5.6.1 Parâmetros glicêmicos

Foram analisados os seguintes parâmetros antes e três meses após TDA: glicemia de jejum, insulina basal, HbA1c e HOMA-IR. Houve elevação significativa nos valores médios de glicemia de jejum ($p=0,023$), que variaram de $100,79 \pm 16,71$ mg/dL (média \pm DP) para $111,35 \pm 26,58$ mg/dL (média \pm DP) (Gráficos 2 e 3).

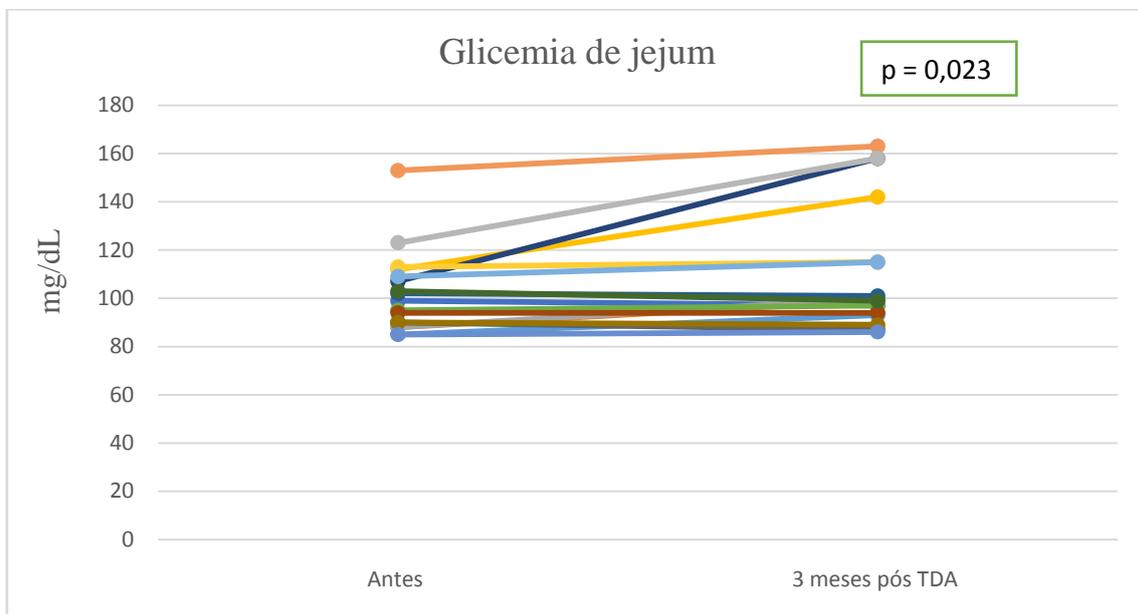
Gráfico 2 – Avaliação da dosagem plasmática de glicemia de jejum em pacientes com câncer de próstata antes e três meses após terapia de deprivação androgênica (n=17).



Fonte: Elaborada pela autora.

*Teste de Wilcoxon.

Gráfico 3- Comparação dos níveis de glicemia de jejum por paciente antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica. (n=17).

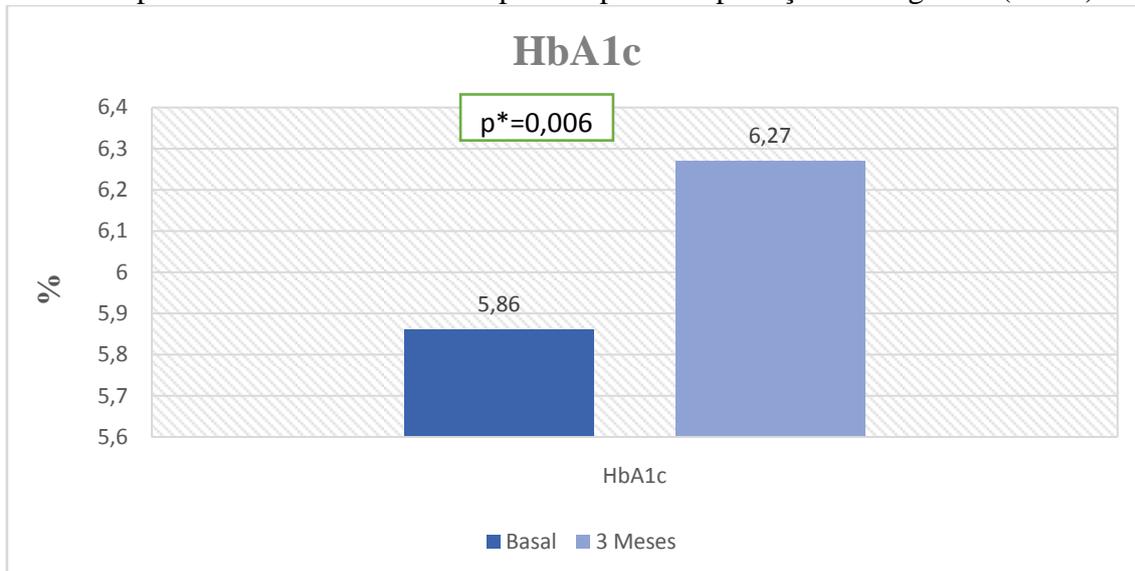


Fonte: Elaborada pela autora.

TDA: Terapia de deprivação androgênica.

Os níveis médios de HbA1c apresentaram aumento significativo ($p=0,006$), tendo variado de $5,86 \pm 0,43\%$ (média \pm DP) para $6,27 \pm 0,71\%$ (média \pm DP) (Gráfico4).

Gráfico 4 – Avaliação da dosagem sérica de hemoglobina glicada de pacientes com câncer de próstata antes e três meses após terapia de deprivação androgênica (n= 17).



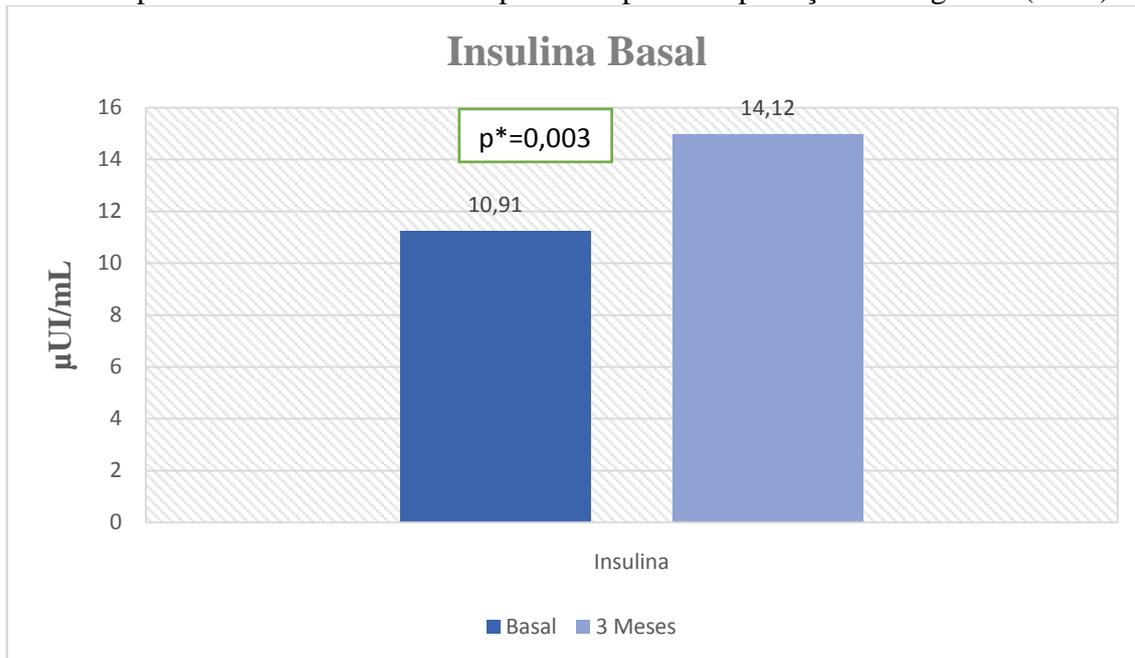
Fonte: Elaborada pela autora.

*Teste de Wilcoxon.

HbA1c: Hemoglobina glicada.

Os níveis médios de insulina basal aumentaram de $10,91 \pm 7,06 \mu\text{UI/mL}$ na avaliação inicial para $14,12 \pm 9,01 \mu\text{UI/mL}$ (média \pm DP) após três meses ($p=0,003$) (Gráficos 5 e 6).

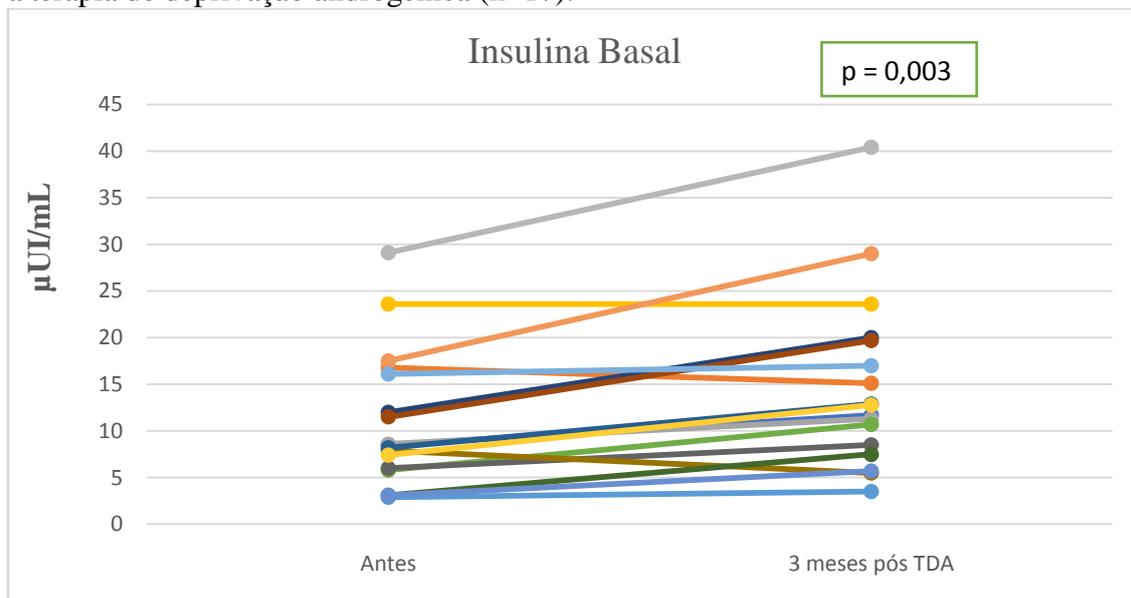
Gráfico 5 – Avaliação da dosagem plasmática de insulina basal em pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica (n=17).



Fonte: Elaborada pela autora.

*Teste de Wilcoxon

Gráfico 6-Comparação dos níveis de insulina basal por paciente antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica (n=17).

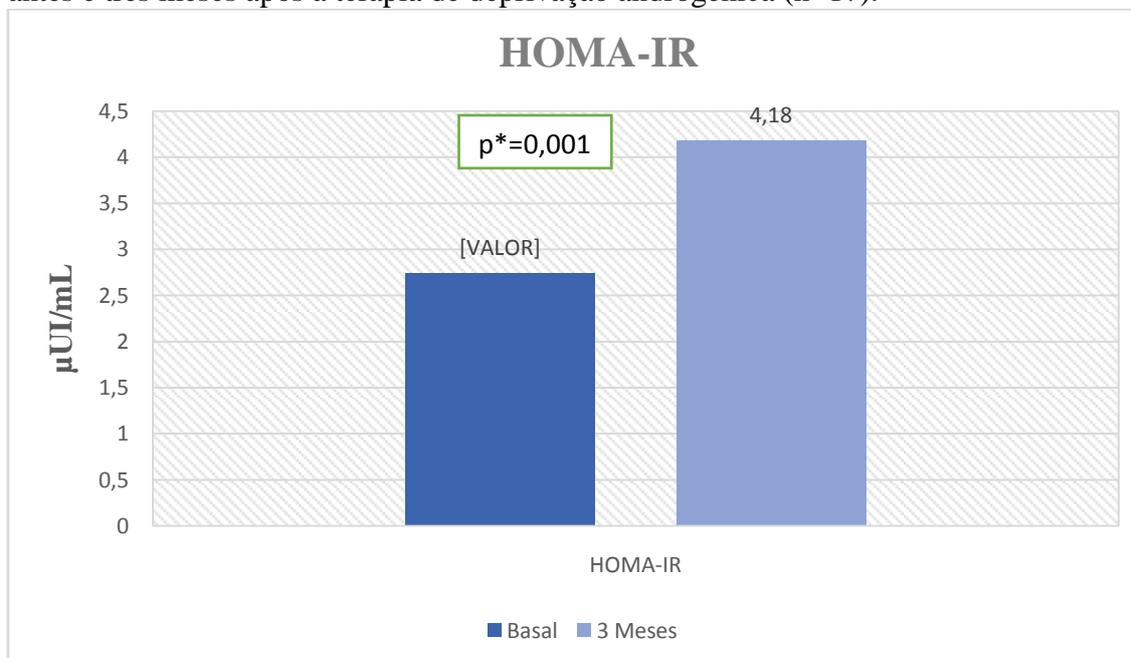


Fonte: Elaborada pela autora.

TDA: Terapia de deprivação androgênica.

Observou-se diferença significativa nos valores de HOMA-IR ($p=0,001$), ao se comparar os níveis médios antes da TDA e três meses após (Gráfico7).

Gráfico 7 – Avaliação dos valores de HOMA-IR de pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica (n=17).



Fonte: Elaborada pela autora.

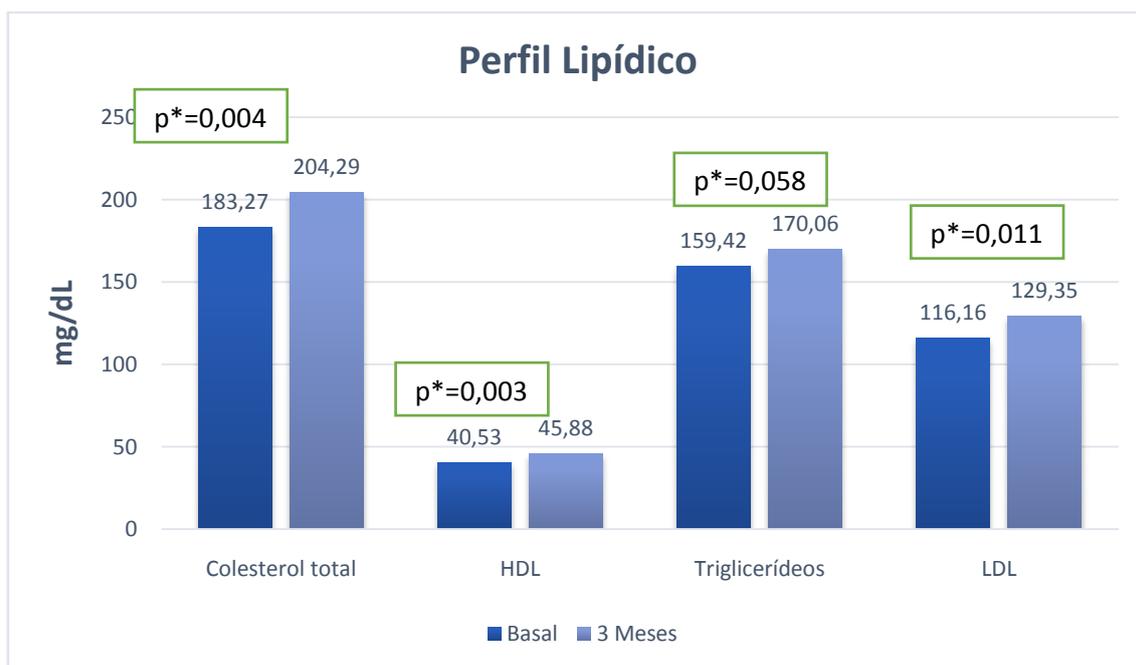
*Teste de Wilcoxon

HOMA-IR: *Homeostasis model assessment*.

5.6.2 Avaliação do perfil lipídico

Observou-se aumento estatisticamente significativo dos seguintes parâmetros analisados: colesterol total, HDL e LDL (Gráficos 8 e 9). Os níveis de colesterol total variaram de $183,37 \pm 30,87$ mg/dL (média \pm DP) para $204,29 \pm 34,46$ mg/dL ($p=0,004$). Os níveis médios de colesterol LDL na avaliação inicial eram $116,16 \pm 29,22$ mg/dL (média \pm DP) e aumentaram para $129,35 \pm 29,37$ mg/dL (média \pm DP) após três meses de TDA ($p=0,011$). Foi observado aumento dos níveis médios de colesterol HDL, que variou de $40,53 \pm 8,70$ mg/dL para $45,88 \pm 9,43$ mg/dL ($p=0,003$). Os níveis médios de triglicerídeos na primeira avaliação eram de $159,42 \pm 73,36$ mg/dL e aumentaram para $170,06 \pm 97,24$ mg/dL no terceiro mês de TDA ($p=0,058$).

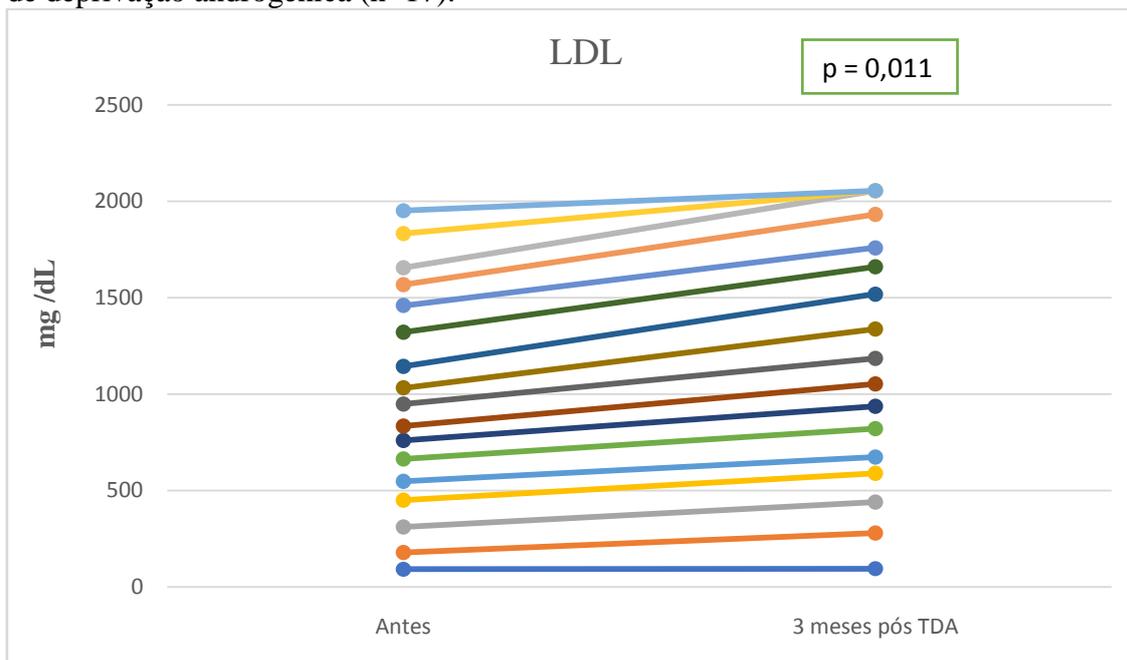
Gráfico 8 – Avaliação do perfil lipídico de pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica (n=17).



Fonte: Elaborada pela autora.

*Teste de Wilcoxon

Gráfico 9- Comparação dos níveis de LDL por paciente antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica (n=17).



Fonte: Elaborada pela autora.

LDL: Lipoproteína de baixa densidade; TDA: Terapia de deprivação androgênica.

6 DISCUSSÃO

A elevada mortalidade em estados de deficiência de testosterona demonstra sua importância para a integridade vascular (SHORES et al., 2006). No estudo InCHIANTI, o declínio dos níveis de testosterona foi considerado um preditor independente de mortalidade em seis anos (MAGGIO et al., 2007). Outro estudo semelhante acompanhou homens por um período de dez anos e concluiu que baixos níveis de testosterona estavam inversamente relacionados com o aumento da mortalidade por DCV e outras causas (KHAW et al., 2007). Alguns mecanismos, como a alteração da composição corporal, caracterizada pelo aumento de massa gorda e redução de massa magra, assim como as alterações metabólicas e o estado pró-inflamatório associados aos níveis reduzidos de testosterona têm sido apontados como fatores associados ao aumento do RCV (RUSSELL; GROSSMAN, 2021; VAN LONDEN et al., 2008).

A testosterona sérica foi previamente associada à disfunção endotelial. Evidências em estudos animais demonstraram aumento dose-dependente na dilatação arterial, após a infusão de testosterona, estando esse mecanismo de resposta relacionado com a liberação de óxido nítrico (MOLINARI et al., 2002). Em outro estudo, a administração de testosterona, após isquemia induzida por exercício em homens com DAC, esteve associada a um efeito benéfico no miocárdio, provavelmente por relaxamento coronariano (ROSANO et al., 1999).

Dados publicados anteriormente na literatura demonstraram que a DFM se associava inversamente ao RCV, sendo a sua redução sugestiva de disfunção endotelial (DEANFIELD et al., 2007; YEBOAH et al., 2007). Akishita et al. (2007), através da avaliação da função endotelial por meio da DFM, demonstraram que níveis de testosterona plasmática reduzidos estavam associados à disfunção do endotélio em homens, independente da presença de outros fatores de risco.

Ao contrário do esperado, no presente estudo não houve redução da vasodilatação endotélio-dependente nos homens com CaP submetidos ao tratamento com análogo de GnRH. Encontrou-se, na verdade, uma elevação estatisticamente não significativa da DFM ao comparar-se seu valor médio antes e três meses após a terapia.

Em estudos anteriores semelhantes, também houve divergência nos resultados. Nguyen et al. (2015) acompanharam 16 pacientes submetidos à TDA e

avaliaram a DFM antes e três meses depois. A mediana variou de 8,9% antes do tratamento para 10,80% três meses depois ($p=0,046$). Em outra avaliação, Gilbert et al. (2013) estudaram 20 pacientes com CaP submetidos à TDA por no mínimo seis meses e os comparou com um grupo controle de 20 homens com características clínicas semelhantes. Nessa investigação, os pacientes oncológicos apresentaram valores médios de DFM significativamente menores (3,9%) quando comparados aos homens saudáveis (5,9%) ($p=0,047$). Esse achado foi considerado de relevância clínica, estando de acordo com relatos prévios de aumento do RCV naqueles submetidos à TDA.

A diferença nos resultados encontrados pode ser explicada pelo intervalo utilizado para reavaliar os pacientes após a introdução de TDA. Assim como na investigação realizada por Nguyen et al. (2015), no presente estudo a função vascular dos pacientes foi avaliada três meses após o início do tratamento. Por outro lado, Gilbert et al (2013) avaliaram pacientes com uma duração média de tratamento de 22 meses.

Em estudo pioneiro realizado em homens, Maruhashi et al. (2018) investigaram a associação entre diâmetro basal da artéria braquial e fatores de risco cardiovascular, assim como comparou o seu valor prognóstico com o da DFM. Foram avaliados 5695 indivíduos, e foi demonstrado que o DBAB se correlacionou significativamente com esses fatores de risco. Essa medida esteve diretamente associada à idade, IMC, níveis de pressão arterial, glicemia, triglicerídeos e inversamente aos níveis de HDL. Foi encontrado que a presença dos fatores de RCV e DCV levam a um aumento do diâmetro basal da artéria. Essa avaliação do DBAB, entretanto, demonstrou ser menos precisa que a DFM para prever futuros eventos cardiovasculares, além de ter menor acurácia para analisar indivíduos sem fatores de RCV e naqueles com DCV estabelecida.

Chung et al. (2018) em estudo anterior também demonstraram que, na presença de fatores de risco, a artéria braquial tende a ser maior em resposta ao aumento do fluxo sanguíneo para manter a tensão de cisalhamento em níveis apropriados, garantindo a integridade vascular.

Na presente investigação, apesar da significativa piora dos parâmetros metabólicos analisados, que são comprovadamente associados ao aumento do RCV, observou-se significativa redução dos diâmetros basal e pós-oclusão da artéria braquial após 12 semanas de TDA. Esse achado talvez esteja relacionado ao pequeno número de pacientes estudados e ao intervalo curto de avaliação.

Em estudos anteriores, foi demonstrada associação entre baixos níveis de testosterona com a redução da complacência (GUPTA et al., 2018) e o aumento da rigidez arterial (HU et al., 2020). Esses achados já tinham sido evidenciados em estudo realizado por Dockery et al. (2003), no qual homens avaliados após três meses de TDA, quando comparados ao grupo controle, apresentaram redução significativa da complacência arterial, o que refletiu aumento da rigidez da aorta. Mecanismos indiretos, como a alteração no perfil lipídico e elevação dos níveis de insulina já foram apontados como fatores que contribuem independentemente para o aumento da rigidez arterial.

Apesar de anteriormente acreditar-se que a TDA poderia levar à hipertensão arterial sistêmica, uma vez que essa terapia comprovadamente associava-se ao aumento da rigidez das artérias, apenas o uso dos agentes hormonais mais recentes, abiraterona e enzalutamida, foram comprovadamente associados ao aumento dos níveis pressóricos (GUPTA et al., 2018).

No presente trabalho, não houve elevação nos níveis de PAS e PAD após 12 semanas de tratamento, o que está em conformidade com evidências anteriores de que o uso de análogo de GnRH não se associa ao aumento dos níveis pressóricos (SMITH et al., 2001). Observou-se na presente investigação, na verdade, uma redução significativa nos níveis de pressão arterial sistólica após três meses de TDA. No estudo de Dockery et al. (2003), também foi encontrada redução nos níveis médios de PAS após três meses de TDA, porém sem significância estatística.

Em um estudo conduzido por Kaplan et al. (2010) foi investigada a correlação entre níveis de testosterona e proteína C reativa. Foram avaliados 467 homens, com média de idade de 52 anos, e aqueles com níveis mais baixos de testosterona apresentaram maiores valores de PCR, o que pode levar a um maior RCV. Essa associação inversa é provavelmente influenciada pela presença de componentes da SM comumente presentes no hipogonadismo, comprovadamente associados a níveis mais elevados de PCR.

Na presente investigação, houve redução, porém não significativa, dos níveis de PCR após 12 semanas de tratamento. Estudos anteriores mostraram resultados divergentes. Nguyen et al. (2015) evidenciaram na sua investigação um aumento não significativo dos níveis desse marcador três meses após o início de TDA. Em outro estudo, Hoogland et al. (2021) avaliaram 47 homens submetidos à TDA e os comparou a um grupo controle de 82 homens sem história de câncer. Foi evidenciada elevação significativa dos níveis de IL-6 naqueles submetidos à TDA em comparação com o

grupo controle. Entretanto, mudanças nos níveis de interleucina 1 (IL-1RA), fator solúvel de necrose tumoral(sTNF-RII) e PCR não foram evidenciadas em nenhum dos grupos durante os 12 meses de acompanhamento.

Em conformidade com evidências anteriores, que demonstraram ser a síndrome metabólica bastante prevalente em homens com CaP submetidos à TDA (ZAREBA et al., 2016), no presente estudo a maioria dos pacientes (68,40%) apresentava SM já na primeira avaliação, antes do início do tratamento.

Em estudo anterior que avaliou 5149 homens com CaP localizado, 44% eram hipertensos, 13% diabéticos e 71% portadores de sobrepeso ou obesidade (MARR et al., 2006). A presença de comorbidades influenciou a decisão do tratamento, independentemente da idade do paciente ou característica clínica da doença de base (MARR et al., 2006). Na presente análise, dentre os pacientes avaliados, 42,10% eram hipertensos, 36,90% diabéticos e 78,94% estavam acima do peso ideal.

Ao contrário do esperado, no presente estudo, após três meses de TDA, houve redução não significativa do peso, IMC e circunferência abdominal dos participantes. Em outra investigação, na qual 16 homens foram avaliados após três meses de tratamento com análogo de GnRH, foi observado que, semelhante aos nossos resultados, não houve mudança significativa do IMC (DOCKERY et al., 2003). No estudo conduzido por Nguyen et al, também não foi encontrada alteração de peso e IMC após 12 semanas de TDA (NGUYEN et al., 2015).

Um outro grupo de autores acompanhou pacientes com CaP não-metastático submetidos à TDA durante um período maior (12 meses) (HAMILTON et al., 2011). Após seis meses de tratamento, os autores encontraram significativo aumento do peso corporal e do IMC. Foi observado ainda aumento significativo da circunferência abdominal após 12 meses de terapia (HAMILTON et al., 2011). A diferença dos resultados encontrados entre esse estudo e aqueles citados anteriormente parece depender do intervalo de tempo em que os pacientes foram avaliados. É possível que alterações nos parâmetros antropométricos fossem evidenciadas na presente investigação caso o intervalo de tempo de avaliação dos pacientes fosse maior.

Os andrógenos não somente preservam a densidade mineral óssea, mas também garantem a adequada composição corporal em homens (SMITH, 2004). Várias evidências apontam que homens com CaP submetidos à TDA apresentam alteração dessa composição. Acredita-se que essas mudanças corporais encontradas em condições de deprivação androgênica sejam decorrentes da perda da inibição

andrógeno-mediada da diferenciação de células tronco em adipócitos (CHAZENBALK et al., 2013). Andrógenos parecem ainda estimular a lipólise e inibir a síntese de triglicerídeos a partir de ácidos graxos livres nos adipócitos (GUPTA et al., 2018).

Em um estudo multicêntrico, Smith et al. (2004) encontraram significativo aumento do peso e da massa gorda, além de perda da massa magra em homens submetidos à TDA, acompanhados por um período de 12 meses. Nesse estudo, um ano após o início do tratamento, houve redução de 3,8% da massa magra e aumento de 11% da massa gorda (SMITH, 2004). Hamilton et al. (2011), na sua investigação também de 12 meses, observaram aumento de 14% de massa gorda e redução de 3,6% de massa magra. Evidenciaram ainda, através de imagens da região do abdome obtidas por tomografia computadorizada, um aumento de 22% da área de gordura abdominal visceral e 13% da área de gordura abdominal subcutânea. Em ambos os estudos, a avaliação da composição corporal foi realizada através de densitometria de corpo inteiro.

Torimoto et al. (2011) avaliaram a composição corporal de pacientes submetidos à TDA através de bioimpedância elétrica, mesmo método empregado no presente estudo. No terceiro mês de tratamento, os autores observaram redução não significativa do peso e da muscular esquelética. A partir do sexto mês foi observado aumento significativo da massa de gordura, a qual continuou aumentando um ano após o início da TDA. Foi considerado que o aumento da circunferência abdominal após seis meses de tratamento estava associado ao aumento da gordura visceral.

Na presente investigação, ao contrário do esperado, observou-se um discreto aumento da massa muscular, que não foi significativo. A massa de gordura foi mantida praticamente inalterada, enquanto houve discreto aumento no percentual de gordura corporal, porém sem significado estatístico. A divergência dos resultados da presente investigação em relação aos de publicações anteriores provavelmente se justifica pelo curto intervalo de tempo (três meses) em que foi avaliada a composição corporal após o início da TDA.

Keating et al. (2010), através de estudo observacional, avaliaram 37443 homens com CaP e demonstraram que o tratamento com análogos de GnRH associou-se a significativo aumento na incidência de DM, DAC, morte cardíaca súbita e AVC. Embora reduza a mortalidade em casos de CaP avançado, a TDA tem sido associada a diversas alterações metabólicas (DAVIS et al., 2015).

Basaria et al. (2006) acompanharam homens com CaP submetidos a pelo menos 12 meses de TDA e concluíram que, independentemente da idade e do IMC, aqueles submetidos a esse tratamento apresentaram níveis significativamente mais elevados de insulina, HOMA-IR e glicemia de jejum quando comparados ao grupo controle. Os autores sugeriram que os baixos níveis de testosterona poderiam per se estarem correlacionados ao aumento da resistência à insulina e hiperglicemia. Esse achado parece estar diretamente interligado à redução de massa muscular e ao aumento de gordura visceral encontrado nessa condição.

No estudo conduzido por Hamilton et al. (2011), 66,70% dos diabéticos necessitaram ajustar os hipoglicemiantes utilizados nos primeiros 12 meses de TDA. Os autores verificaram ainda que, apesar do significativo aumento de HOMA-IR após seis meses de tratamento, não houve mudança nos níveis de glicemia de jejum e de HbA1c durante o período de seguimento. A elevação dos valores de HOMA-IR associaram-se diretamente com as áreas de gordura visceral e subcutânea e inversamente com os níveis de testosterona plasmática.

No presente estudo, apesar de não ter sido observada modificação na composição corporal dos pacientes, encontrou-se significativa alteração no perfil metabólico após a indução do hipogonadismo. Em conformidade com investigações prévias, observou-se elevação significativa nos níveis de glicemia de jejum, hemoglobina glicada e insulina basal, caracterizando o aumento da resistência à insulina. Já está bem estabelecido na literatura que essas alterações per se associam-se à elevação do RCV (MELLONI; NELSON, 2020). Além disso, já foi demonstrado também que homens com SM e HAS têm maior chance de recorrência bioquímica após PR (SHIOTA et al., 2014). Embora todos os mecanismos associados ainda não estejam completamente elucidados, esse achado tem sido relacionado ao aumento da resistência à insulina, hiperinsulinemia, elevação dos níveis de fator de crescimento *insulina-like* (IGF-1), assim como aumento da inflamação comumente encontrados nesta população (PELLUCHI et al., 2011).

Na presente investigação, os valores médios de insulina aumentaram 29,42% após 12 semanas de tratamento. Dockery et al. (2003), por sua vez, encontraram aumento de 63% nos níveis de insulina após três meses de TDA. Em outro estudo semelhante, Nguyen et al. (2015), também demonstraram aumento significativo nos níveis de insulina, glicemia de jejum e HOMA-IR três meses após início da TDA.

No presente estudo, evidenciou-se que 71,42% (n=5) dos pacientes, com diagnóstico de DM antes da introdução da TDA, apresentaram descompensação dos seus níveis glicêmicos três meses após o início do tratamento. Três pacientes avaliados, que não tinham alteração glicêmica no início da terapia, tornaram-se pré-diabéticos.

A redução dos níveis de testosterona foi também correlacionada com alteração do perfil lipídico dos pacientes após 12 semanas de TDA na presente investigação. Foi observado aumento significativo dos níveis de colesterol total, LDL e HDL. Apesar dos níveis de triglicérides terem se elevado, essa alteração não foi estatisticamente significativa.

Em estudos anteriores, cujo intervalo de avaliação dos pacientes foi também de 12 semanas após a TDA, resultados semelhantes foram evidenciados. Dockery et al. (2003) encontraram aumento dos níveis séricos de colesterol total e de HDL, mas não evidenciaram alteração significativa nos níveis de triglicérides e LDL. Na avaliação realizada por Nguyen et al. (2015) foi encontrado aumento significativo do colesterol total, HDL e LDL.

Na TDA, ao contrário do que ocorre da SM clássica, há uma elevação nos níveis de HDL. Sabe-se que essa lipoproteína protege contra o desenvolvimento da aterosclerose, através da modulação do efluxo de colesterol realizado por macrófagos dentro das placas de ateromas para o fígado (ZAREBA et al., 2016). Entretanto, em estudo realizado anteriormente por Langer et al. (2002) foi demonstrado que essa ação do colesterol HDL é influenciada pelos níveis de testosterona. O aumento dos níveis desse hormônio facilita a remoção do excesso de colesterol das placas ateroscleróticas. Portanto, embora a TDA possa induzir aumento dos níveis de HDL, o transporte reverso de colesterol das placas ateroscleróticas para o fígado pode estar comprometido pelos baixos níveis de testosterona decorrentes da terapia.

O número reduzido de pacientes e o intervalo curto de avaliação após o início da terapia de deprivação androgênica podem ser apontados como limitações do presente estudo. Investigações adicionais de maior duração e com maior número de pacientes poderão ser realizados para investigar a influência exercida pela TDA na função vascular, através da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, bem como nos parâmetros antropométricos e na composição corporal.

7 CONCLUSÃO

Apesar de não ter sido capaz de confirmar a hipótese inicial, de que a TDA poderia levar à disfunção endotelial avaliada através da DFM, esse estudo foi importante para ressaltar a ocorrência precoce de efeitos adversos relacionados à terapia de deprivação androgênica.

Foi demonstrada deterioração precoce dos parâmetros metabólicos, após apenas três meses de terapia, especialmente caracterizadas pelo aumento da resistência à insulina e alteração do perfil lipídico, fatores de risco cardiovascular já bem estabelecidos.

REFERÊNCIAS

- AKISHITA, M.; HASHIMOTO, M.; OHIKE, Y.; OGAWA, S.; IJIMA, K.; ETO, M.; OUCHI, Y. Low Testosterone Level Is an Independent Determinant of Endothelial Dysfunction in Men. **Hypertens. Res.**, [S.L.], v. 30, n. 11, p. 1029-1034, 2007.
- ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. **Lancet**, [S.L.], v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, set. 2005.
- ALLAN, C. A.; MCLACHLAN, R.I. Androgens and obesity. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 224-232, jun. 2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: standards of medical care in diabetes.:2022. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. S17-S38, 16 dez. 2021.
- AOUN, F.; PELTIER, A.; VAN VELTHOVEN, R. Penile Rehabilitation after Pelvic Cancer Surgery. **Sci. World J.**, [S.L.], v. 2015, p. 1-11, 2015.
- AVERSA, A; GRECO, E; BRUZZICHES, R; PILI, M; ROSANO, G; SPERA, G. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. **Int. J. Impot. Res.**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 200-207, 31 ago. 2006.
- BARROSO, W.K.S.; RODRIGUES, C.I.S.; BORTOLOTTI, L.A.; MOTA-GOMES, M.A.; BRANDÃO, A.A.; FEITOSA, A.D.M. et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.
- BASARIA, S.; MULLER, D. C.; CARDUCCI, M. A.; EGAN, J.; DOBS, A.S. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. **Cancer**, [S.L.], v. 106, n. 3, p. 581-588, 1 fev. 2006.
- BLACK, M.A.; CABLE, N. T.; THIJSEN, D.H.J.; GREEN, D.J. Importance of Measuring the Time Course of Flow-Mediated Dilatation in Humans. **Hypertension**, [S.L.], v. 51, n. 2, p. 203-210, fev. 2008.
- BLAKE, G. J.; RIDKER, P. M.. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. **J. Intern. Med.**, [S.L.], v. 252, n. 4, p. 283-294, out. 2002.
- BOSCO, C.; CRAWLEY, D.; ADOLFSSON, J.; RUDMAN, S.; VAN HEMELRIJCK, M. Quantifying the Evidence for the Risk of Metabolic Syndrome and Its Components following Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: a meta-analysis. **Plos One**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 0117344-0117344, 20 mar. 2015.
- BYLOW, K.; DALE, W.; MUSTIAN, K.; STADLER, W.M.; RODIN, M.; HALL, W.; LACHS, M.; MOHILE, S.G. Falls and Physical Performance Deficits in Older Patients With Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy. **Urology**, [S.L.], v. 72, n. 2, p. 422-427, ago. 2008.

- CASTELA, A.; VENDEIRA, P.; COSTA, C. Testosterone, Endothelial Health, and Erectile Function. **ISRN Endocrinol.**, [S.L.], v. 2011, p. 1-7, 6 set. 2011.
- CELERMAJER, D.S.; SORENSEN, K.E.; GOOCH, V.M.; SPIEGELHALTER, D.J.; MILLER, O.I.; SULLIVAN, I.D.; LLOYD, J.K.; DEANFIELD, J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, [S.L.], v. 340, n. 8828, p. 1111-1115, nov. 1992.
- CHARAKIDA, M.; MASI, S.; LUSCHER, T. F.; KASTELEIN, J. J. P.; DEANFIELD, J. E. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. **Eur. Heart J.**, [S.L.], v. 31, n. 23, p. 2854-2861, 23 set. 2010.
- CHAZENBALK, G.; SINGH, P.; IRGE, D.; SHAH, A.; ABBOTT, D.H.; DUMESIC, D.A. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. **Steroids**, [S.L.], v. 78, n. 9, p. 920-926, set. 2013.
- CHOI, S.M.; KAM, S.C.. Metabolic effects of androgen deprivation therapy. **Korean J. Urol.**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 12, 2015.
- CORRETTI, M. C; ANDERSON, T. J; BENJAMIN, E. J; CELERMAJER, D.; CHARBONNEAU, F.; CREAGER, M.A.; DEANFIELD, J.; DREXLER, H.; GERHARD-HERMAN, M.; HERRINGTON, D. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 257-265, jan. 2002.
- COUILLARD, C.; GAGNON, J.; BERGERON, J.; LEON, A. S.; RAO, D. C.; SKINNER, J. S.; WILMORE, J. H.; DESPRÉS, J.P.; BOUCHARD, C. Contribution of Body Fatness and Adipose Tissue Distribution to the Age Variation in Plasma Steroid Hormone Concentrations in Men: the heritage family study*. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, [S.L.], v. 85, n. 3, p. 1026-1031, 1 mar. 2000.
- DALLI, E.; SEGARRA, L.; RUVIRA, J.; ESTEBAN, E.; CABRERA, A.; LLISO, R.; LÓPEZ, E.; LLOPIS, E.; SOTILLO, J. F. Dilatación de la arteria humeral mediada por flujo en varones sanos, con factores de riesgo e infarto agudo de miocardio. Importancia de la posición del manguito ocluser. **Rev. Esp. Cardiol.**, [S.L.], v. 55, n. 9, p. 928-935, jan. 2002.
- DASKIVICH, T. J.; FAN, K.H.; KOYAMA, T.; ALBERTSEN, P. C.; GOODMAN, M.; HAMILTON, A. S.; HOFFMAN, R. M.; STANFORD, J. L.; STROUP, A. M.; LITWIN, M. S. Effect of Age, Tumor Risk, and Comorbidity on Competing Risks for Survival in a U.S. Population-Based Cohort of Men With Prostate Cancer. **Ann. Intern. Med.**, [S.L.], v. 158, n. 10, p. 709-717, 21 maio 2013.
- DAVIS, M. K.; RAJALA, J. L.; TYLDESLEY, S.; PICKLES, T.; VIRANI, S. A. The Prevalence of Cardiac Risk Factors in Men with Localized Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy in British Columbia, Canada. **J. Oncol.**, [S.L.], v. 2015, p. 1-7, 2015.

DAWSON, E.A.; GREEN, D.J.; CABLE, N. T.; THIJSEN, D.H.J. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. **J. Appl. Physiol.** (1985), [S.L.], v. 115, n. 11, p. 1589-1598, 1 dez. 2013.

DEANFIELD, J.E.; HALCOX, J. P.; RABELINK, T. J. Endothelial Function and Dysfunction. **Circulation**, [S.L.], v. 115, n. 10, p. 1285-1295, 13 mar. 2007.

DEANFIELD, J.; DONALD, A.; FERRI, C.; GIANNATTASIO, C.; HALCOX, J.; HALLIGAN, S.; LERMAN, A.; MANCIA, G.; OLIVER, J.J.; PESSINA, A.C. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. **J. Hypertens.**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 7-17, jan. 2005.

DOCKERY, F.; BULPITT, C. J.; AGARWAL, S.; DONALDSON, M.; RAJKUMAR, C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. **Clin. Sci.**, [S.L.], v. 104, n. 2, p. 195-201, 1 fev. 2003.

FOSBØL, M. Ø.; ZERAHN, B. Contemporary methods of body composition measurement. **Clin. Physiol. Funct. Imaging**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 81-97, 15 abr. 2014.

GHIADONI, L.; TADDEI, S.; VIRDIS, A. Hypertension and Endothelial Dysfunction: therapeutic approach. **Curr. Vasc. Pharmacol.**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 42-60, 1 jan. 2012.

GILBERT, S.E.; TEW, G.A.; BOURKE, L.; WINTER, E.M.; ROSARIO, D.J. Assessment of endothelial dysfunction by flow-mediated dilatation in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. **Exp. Physiol.**, [S.L.], v. 98, n. 9, p. 1401-1410, 21 jun. 2013.

GUPTA, D.; CHUY, K.L.; YANG, J.C.; BATES, M.; LOMBARDO, M.; STEINGART, R.M. Cardiovascular and Metabolic Effects of Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. **J. Oncol. Pract.**, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 580-587, out. 2018.

HAMILTON, E. J.; GIANATTI, E.; STRAUSS, B. J.; WENTWORTH, J.; LIM-JOON, D.; BOLTON, D.; ZAJAC, J. D.; GROSSMANN, M.. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. **Clin. Endocrinol.**, [S.L.], v. 74, n. 3, p. 377-383, 8 fev. 2011.

HASHIMOTO, M.; AKISHITA, M.; ETO, M.; KOZAKI, K.; AKO, J.; SUGIMOTO, N.; YOSHIZUMI, M.; TOBA, K.; OUCHI, Y. The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. **Int. J. Obes.**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 477-484, maio 1998.

HERMAN, S.M.; ROBINSON, J.T.C.; MCCREDIE, R.J.; ADAMS, M.R.; BOYER, M.J.; CELERMAJER, D.S. Androgen Deprivation Is Associated With Enhanced Endothelium-Dependent Dilatation in Adult Men. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, [S.L.], v. 17, n. 10, p. 2004-2009, out. 1997.

HOOGLAND, A.I.; JIM, H.S. L.; GONZALEZ, B.D.; SMALL, B.J.; GILVARY, D.; BREEN, E.C.; BOWER, J.E.; FISHMAN, M.; ZACHARIAH, B.; JACOBSEN, P.B. Systemic inflammation and symptomatology in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: preliminary findings. **Cancer**, [S.L.], v. 127, n. 9, p. 1476-1482, 30 dez. 2020.

HU, J.R.; DUNCAN, M.S.; MORGANS, A.K.; BROWN, J.D.; MEIJERS, W.C.; FREIBERG, M.S.; SALEM, J.E.; BECKMAN, J.A.; MOSLEHI, J.J. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer: contemporary meta-analyses. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. e55-e64, mar. 2020.

HUGGINS, C. PROSTATIC CANCER TREATED BY ORCHIECTOMY: the five year results. **J. Am. Med. Assoc. JAMA**, [S.L.], v. 131, n. 7, p. 576, 15 jun. 1946.

JAWA, A.; NACHIMUTHU, S.; PENDERGRASS, M.; ASNANI, S.; FONSECA, V. Beta-blockers have a beneficial effect upon endothelial function and microalbuminuria in African-American subjects with diabetes and hypertension. **J. Diabetes Complicat.**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 303-308, set. 2008.

JAYAWARDENA, R.; RANASINGHE, P.; RANATHUNGA, T.; MATHANGASINGHE, Y.; WASALATHANTHRI, S.; HILLS, A.P. Novel anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in adults: a systematic review. **Nutr. Rev.**, [S.L.], v. 78, n. 6, p. 498-513, 16 dez. 2019.

JESPERSEN, C.G.; NØRGAARD, M.; BORRE, M. Androgen-deprivation Therapy in Treatment of Prostate Cancer and Risk of Myocardial Infarction and Stroke: a nationwide danish population-based cohort study. **Eur. Urol.**, [S.L.], v. 65, n. 4, p. 704-709, abr. 2014.

KANTOFF, P.W.; BECKMAN, J.A. Androgen Deprivation Therapy Reversibly Increases Endothelium- Dependent Vasodilation in Men With Prostate Cancer. **J. Am. Heart Assoc.**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. e001914, 22 abr. 2015.

KAPLAN, S.A.; JOHNSON-LEVONAS, A.O.; LIN, J.; SHAH, A.K.; MEEHAN, A.G. Elevated high sensitivity C-reactive protein levels in aging men with low testosterone. **Aging Male**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 108-112, 10 dez. 2009.

KEATING, N. L.; O'MALLEY, A. J.; FREEDLAND, S. J.; SMITH, M. R.. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy: observational study of veterans with prostate cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, [S.L.], v. 102, n. 1, p. 39-46, 7 dez. 2009.

KEATING, N.L.; O'MALLEY, A. J.; SMITH, M.R. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. **J. Clin. Oncol.**, [S.L.], v. 24, n. 27, p. 4448-4456, 20 set. 2006.

KHAW, K.T.; DOWSETT, M.; FOLKERD, E.; BINGHAM, S.; WAREHAM, N.; LUBEN, R.; WELCH, A.; DAY, N. Endogenous Testosterone and Mortality Due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer in Men. **Circulation**, [S.L.], v. 116, n. 23, p. 2694-2701, 4 dez. 2007.

- KOVACS, I.; TOTH, J.; TARJAN, J.; KOLLER, A. Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE. **Eur. J. Heart Fail.**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 451-459, ago. 2006.
- LANGER, C.; GANSZ, B.; GOEPFERT, C.; ENGEL, T.; UEHARA, Y.; VON DEHN, G.; JANSEN, H.; ASSMANN, G.; VON ECKARDSTEIN, A. Testosterone up-regulates scavenger receptor BI and stimulates cholesterol efflux from macrophages. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, [S.L.], v. 296, n. 5, p. 1051-1057, set. 2002.
- LEVINE, G.N.; D'AMICO, A.V.; BERGER, P.; CLARK, P.E.; ECKEL, R.H.; KEATING, N.L.; MILANI, R.V.; SAGALOWSKY, A.I.; SMITH, M.R.; ZAKAI, N. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. **Circulation**, [S.L.], v. 121, n. 6, p. 833-840, 16 fev. 2010.
- LUDMER, P.L.; SELWYN, A.P.; SHOOK, T.L.; WAYNE, R.R.; MUDGE, G.H.; ALEXANDER, R.W.; GANZ, P. Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries. **N. Engl. J. Med.**, [S.L.], v. 315, n. 17, p. 1046-1051, 23 out. 1986.
- MAGEE, D.E.; SINGAL, R.K. Androgen deprivation therapy: indications, methods of utilization, side effects and their management. **Can. J. Urol.**, v. 27. n. 1, p. 11-16, 2020.
- MAGGIO, M.; LAURETANI, F.; CEDA, G.P.; BANDINELLI, S.; LING, S.M.; METTER, E.J. et al. Relationship Between Low Levels of Anabolic Hormones and 6-Year Mortality in Older MenThe Aging in the Chianti Area (InCHIANTI) Study. **Arch. Intern. Med.**, [S.L.], v. 167, n. 20, p. 2249, 12 nov. 2007.
- MARUHASHI, T.; SOGA, J.; FUJIMURA, N.; IDEI, N.; MIKAMI, S.; IWAMOTO, Y.; IWAMOTO, A.; KAJIKAWA, M.; MATSUMOTO, T.; ODA, N. Brachial artery diameter as a marker for cardiovascular risk assessment: fmd-j study. **Atherosclerosis**, [S.L.], v. 268, p. 92-98, jan. 2018.
- MARUHASHI, T.; IWAMOTO, Y.; KAJIKAWA, M.; ODA, N.; KISHIMOTO, S.; MATSUI, S.; HASHIMOTO, H.; AIBARA, Y.; YUSOFF, F.M.; HIDAKA, T. Interrelationships Among Flow-Mediated Vasodilation, Nitroglycerine-Induced Vasodilation, Baseline Brachial Artery Diameter, Hyperemic Shear Stress, and Cardiovascular Risk Factors. **J. Am. Heart Assoc.**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. e006797, 9 jan. 2018.
- MARR, P.L.; ELKIN, E.P.; ARREDONDO, S.A.; BROERING, J.M.; DUCHANE, J.; CARROLL, P.R.. Comorbidity and Primary Treatment for Localized Prostate Cancer: data from CaPSURE™. **J. Urol.**, [S.L.], v. 175, n. 4, p. 1326-1331, abr. 2006.
- MASON, M.; LESTER, J. Cardiovascular effects of hormone therapy for prostate cancer. **Drug Healthc. Patient Saf.**, [S.L.], p. 129-138, jul. 2015.

- MATSUZAWA, Y.; KWON, T.G.; LENNON, R.J.; LERMAN, L.O.; LERMAN, A. Prognostic Value of Flow- Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: a systematic review and meta :analysis. **J. Am. Heart Assoc.**, [S.L.], v. 4, n. 11, p. e002270, 29 out. 2015.
- MEDICI, G.; MUSSI, C.; FANTUZZI, A.L.; MALAVOLTI, M.; ALBERTAZZI, A.; BEDOGNI, G. Accuracy of eight-polar bioelectrical impedance analysis for the assessment of total and appendicular body composition in peritoneal dialysis patients. **Eur. J. Clin. Nutr.**, [S.L.], v. 59, n. 8, p. 932-937, 1 jun. 2005.
- MELLONI, C.; NELSON, A. Effect of Androgen Deprivation Therapy on Metabolic Complications and Cardiovascular Risk. **J. Cardiovasc. Transl. Res.**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 451-462, 12 dez. 2019.
- MOHAMAD, N.V.; WONG, S.K.; HASAN, W.N.W.; JOLLY, J.J.; NUR-FARHANA, M.F.; IMA-NIRWANA, S.; CHIN, K.Y. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. **Aging Male**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 129-140, 21 jun. 2018.
- MOLINARI, C.; BATTAGLIA, A.; GROSSINI, E.; MARY, D. A. S. G.; VASSANELLI, C.; VACCA, G.. The effect of testosterone on regional blood flow in prepubertal anaesthetized pigs. **J. Physiol.**, [S.L.], v. 543, n. 1, p. 365-372, ago. 2002.
- MUDALI, S. Effects of testosterone on body composition of the aging male. **Mech. Ageing Dev.**, [S.L.], v. 125, n. 4, p. 297-304, abr. 2004.
- NAKA, K.K.; PAPATHANASSIOU, K.; BECHLIOULIS, A.; KAZAKOS, N.; PAPPAS, K.; TIGAS, S.; MAKRIYIANNIS, D.; TSATSOULIS, A.; MICHALIS, L.K. Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes. **Cardiovasc. Diabetol.**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 127, 12 out. 2012.
- NASCIMENTO, B.; MIRANDA, E.P.; JENKINS, L.C.; BENFANTE, N.; SCHOFIELD, E.A.; MULHALL, J.P. Testosterone Recovery Profiles After Cessation of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. **J. Sex. Med.**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 872-879, jun. 2019.
- NATHAN, L.; SHI, W.; DINH, H.; MUKHERJEE, T.K.; WANG, X.; LUSIS, A.J.; CHAUDHURI, G. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, [S.L.], v. 98, n. 6, p. 3589-3593, 6 mar. 2001.
- NGUYEN, P.L.; JAROLIM, P.; BASARIA, S.; ZUFLACHT, J.P.; MILIAN, J.; KADIVAR, S. et al. Androgen deprivation therapy reversibly increases endothelium-dependent vasodilation in men with prostate cancer. **J. Am. Heart Assoc.**, v. 4, n. 4, 2015.
- NOVOA, P.C.R. What changes in Research Ethics in Brazil: resolution no. 466/12 of the national health council. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 7-19, mar. 2014.

OH, J.; KIM, J.H.; PARK, H.D. Clinical Utility and Cross-Reactivity of Insulin and C-Peptide Assays by the Lumipulse G1200 System. **Ann. Lab. Med.**, [S.L.], v. 38, n. 6, p. 530-537, 28 nov. 2018.

OWEN, P.J.; DALY, R.M.; LIVINGSTON, P.M.; FRASER, S.F. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. **Prostate Cancer Prostatic Dis.**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 137-145, 24 jan. 2017.

PATTI, G.; PASCERI, V.; MELFI, R.; GOFFREDO, C.; CHELLO, M.; D'AMBROSIO, A.; MONTESANTI, R.; SCIASCIO, G. di. Impaired Flow-Mediated Dilation and Risk of Restenosis in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. **Circulation**, [S.L.], v. 111, n. 1, p. 70-75, 4 jan. 2005.

PELUCCHI, C.; SERRAINO, D.; NEGRI, E.; MONTELLA, M.; DELLANOCE, C.; TALAMINI, R.; LAVECCHIA, C. The Metabolic Syndrome and Risk of Prostate Cancer in Italy. **Ann. Epidemiol.**, [S.L.], v. 21, n. 11, p. 835-841, nov. 2011.

PERRONE-FILARDI, P.; CORRADO, L.; BREVETTI, G.; SILVESTRO, A.; DELLEGROTTAGLIE, S.; CAFIERO, M.; CAIAZZO, G.; PETRETTA, A.; MAGLIONE, A.; MONDA, C. Effects of AT1 Receptor Antagonism With Candesartan on Endothelial Function in Patients With Hypertension and Coronary Artery Disease. **J. Clin. Hypertens.**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 260-265, maio 2009.

ROMERO, F.R.; ROMERO, A.W.; ALMEIDA, R.M.S. de; TAMBARA FILHO, R. The prevalence of prostate cancer in Brazil is higher in Black men than in White men: systematic review and meta-analysis. **Int. Braz. J. Urol.**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 440-447, ago. 2012.

ROSANO, G.M.C.; SHEIBAN, I.; MASSARO, R.; PAGNOTTA, P.; MARAZZI, G.; VITALE, C.; MERCURO, G.; VOLTERRANI, M.; AVERSA, A.; FINI, M. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. **Int. J. Impot. Res.**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 176-182, 31 ago. 2006.

ROSANO, G.M.C.; LEONARDO, F.; PAGNOTTA, P.; PELLICCIA, F.; PANINA, G.; CERQUETANI, E.; DELLA MONICA, P.L.; BONFIGLI, B.; VOLPE, M.; CHIERCHIA, S.L. Acute Anti-Ischemic Effect of Testosterone in Men With Coronary Artery Disease. **Circulation**, [S.L.], v. 99, n. 13, p. 1666-1670, 6 abr. 1999.

RUSSELL, N.; GROSSMANN, M. Management of bone and metabolic effects of androgen deprivation therapy. **Urol. Oncol.: Seminars and Original Investigations**, [S.L.], v. 39, n. 10, p. 704-712, out. 2021.

SHAHANI, S.; BRAGA-BASARIA, M.; BASARIA, S. Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Metabolic Risk for Atherosclerosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, [S.L.], v. 93, n. 6, p. 2042-2049, 1 jun. 2008.

SHIOTA, M.; YOKOMIZO, A.; TAKEUCHI, A.; IMADA, K.; KIYOSHIMA, K.; INOKUCHI, J.; TATSUGAMI, K.; NAITO, S. The feature of metabolic syndrome is a

risk factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. **J. Surg. Oncol.**, [S.L.], v. 110, n. 4, p. 476-481, 5 jun. 2014.

SHORES, M.M.; MATSUMOTO, A.M.; SLOAN, K.L.; KIVLAHAN, D.R. Low Serum Testosterone and Mortality in Male Veterans. **Arch. Intern. Med.**, [S.L.], v. 166, n. 15, p. 1660, 14 ago. 2006.

SMITH, M.R.; LEE, H.; MCGOVERN, F.; FALLON, M.A.; GOODE, M.; ZIETMAN, A.L.; FINKELSTEIN, J.S. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. **Cancer**, [S.L.], v. 112, n. 10, p. 2188-2194, 17 mar. 2008.

SMITH, J. C.; BENNETT, S.; EVANS, L. M.; KYNASTON, H. G.; PARMAR, M.; MASON, M. D.; COCKCROFT, J. R.; SCANLON, M. F.; DAVIES, J. S. The Effects of Induced Hypogonadism on Arterial Stiffness, Body Composition, and Metabolic Parameters in Males with Prostate Cancer. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, [S.L.], v. 86, n. 9, p. 4261-4267, set. 2001.

SMITH, M.R.; SAAD, F.; EGERDIE, B.; SIEBER, P.R.; TAMMELA, T.L.J.; KE, C.; LEDER, B.Z.; GOESSL, C. Sarcopenia During Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. **J. Clin. Oncol.**, [S.L.], v. 30, n. 26, p. 3271-3276, 10 set. 2012.

SMITH, M.R. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. **Urology**, [S.L.], v. 63, n. 4, p. 742-745, abr. 2004.

SMITH, J. C.; BENNETT, S.; EVANS, L. M.; KYNASTON, H. G.; PARMAR, M.; MASON, M. D.; COCKCROFT, J. R.; SCANLON, M. F.; DAVIES, J. S.. The Effects of Induced Hypogonadism on Arterial Stiffness, Body Composition, and Metabolic Parameters in Males with Prostate Cancer. **J. Clin. Endocr.**, [S.L.], v. 86, n. 9, p. 4261-4267, set. 2001.

SOARES, A.H. **Hipogonadismo associado à obesidade: efeitos do tratamento com citrato de clomifeno**. 2017. 263 p. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

SOARES, A.H.; HORIE, N.C.; CHIANG, L.A.P.; CARAMELLI, B.; MATHEUS, M.G.; CAMPOS, A.H.; MARTI, L.C.; ROCHA, F.A.; MANCINI, M.C.; COSTA, E.M.F. Effects of clomiphene citrate on male obesity-associated hypogonadism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Int. J. Obes.**, [S.L.], v. 42, n. 5, p. 953-963, maio 2018.

SPRY, N.A.; TAAFFE, D.R.; ENGLAND, P.J.; JUDGE, J.S.; STEPHENS, D.A.; PEDDLE-MCINTYRE, C.; BAKER, M.K.; NEWTON, R.U.; GALVÃO, D.A. Long-term effects of intermittent androgen suppression therapy on lean and fat mass: a 33-month prospective study. **Prostate Cancer Prostatic Dis.**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 67-72, 21 ago. 2012.

THIJSSSEN, D.H.J.; BRUNO, R.M.; VAN MIL, A.C.C.M.; HOLDER, S.M.; FAITA, F.; GREYLING, A.; ZOCK, P.L.; TADDEI, S.; DEANFIELD, J.; LUSCHER, T. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-

mediated dilation in humans. **Eur. Heart J.**, [S.L.], v. 40, n. 30, p. 2534-2547, 18 jun. 2019.

THIJSEN, D.H. J.; BLACK, M.A.; PYKE, K.E.; PADILLA, J.; ATKINSON, G.; HARRIS, R.A.; PARKER, B.; WIDLANSKY, M.E.; TSCHAKOVSKY, M.E.; GREEN, D.J. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, [S.L.], v. 300, n. 1, p. 2-12, jan. 2011.

TRAISH, A.M.; GALOOSIAN, A. Androgens Modulate Endothelial Function and Endothelial Progenitor Cells in Erectile Physiology. **Korean J. Urol. Oncol.**, [S.L.], v. 54, n. 11, p. 721-731, 2013.

TZORTZIS, V.; SAMARINAS, M.; ZACHOS, I.; OECONOMOU, A.; PISTERS, L.L.; BARGIOTA, A. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. **Hormones**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 115-123, 24 jul. 2017.

TORIMOTO, K.; SAMMA, S.; KAGEBAYASHI, Y.; CHIHARA, Y.; TANAKA, N.; HIRAYAMA, A.; FUJIMOTO, K.; HIRAO, Y.. The Effects of Androgen Deprivation Therapy on Lipid Metabolism and Body Composition in Japanese Patients with Prostate Cancer. **Jpn. J. Clin. Oncol.**, [S.L.], v. 41, n. 4, p. 577-581, 4 fev. 2011.

YANG, Y.; XU, J.Z.; WANG, Y.; TANG, X.F.; GAO, P.J. Brachial flow-mediated dilation predicts subclinical target organ damage progression in essential hypertensive patients. **J. Hypertens.**, [S.L.], v. 32, n. 12, p. 2393-2400, dez. 2014.

ZAMBONI, M.; MAZZALI, G.; FANTIN, F.; ROSSI, A.; FRANCESCO, V. di. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 388-395, jun. 2008.

ZUMOFF, B.; STRAIN, G.W.; MILLER, L.K.; ROSNER, W.; SENIE, R.; SERES, D.S.; ROSENFELD, R.S. Plasma Free and Non-Sex-Hormone-Binding-Globulin Bound Testosterone Are Decreased in Obese Men in Proportion to Their Degree of Obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, [S.L.], v. 71, n. 4, p. 929-931, out. 1990.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A - FICHA DE ATENDIMENTO

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

CONTATO (S) TELEFÔNICO(S): _____

DATA DE NASCIMENTO: _____

DATA DA CONSULTA: _____

TRATAMENTOS REALIZADOS: () PROSTATECTOMIA RADICAL ()
RADIOTERAPIA () _____

DATA DE INÍCIO DO TRATAMENTO COM ZOLADEX: _____

PSA INICIAL: _____

RESULTADO DA BIÓPSIA DE PRÓSTATA:

COMORBIDADES: () HAS () DM () DLP

EVENTO CARDIOVASCULAR PRÉVIO: () SIM () NÃO

TABAGISMO: () SIM _____ () NÃO ETILISMO: () SIM () NÃO

ATIVIDADE FÍSICA: () SIM _____ () NÃO

MEDICAÇÕES EM USO:

EXAME FÍSICO:

PA: _____ PESO: _____ ESTATURA: _____

CA: _____ IMC: _____

RESULTADOS DE EXAMES:

APÊNDICE B - PROTOCOLO DE PESQUISA**ULTRASONOGRAFIA COM DOPPLER DA ARTÉRIA BRAQUIAL**

NOME DO PACIENTE:

DN: _____ DATA DO EXAME: _____

1. RESULTADO DO EXAME INICIAL (ANTES DA TDA):

DIÂMETRO AP DA ARTÉRIA:

BASAL (mm): _____

60 SEGUNDOS APÓS O ESTÍMULO (mm): _____

VARIAÇÃO DO DIÂMETRO APÓS 60 SEGUNDOS (mm): _____

180 SEGUNDOS APÓS O ESTÍMULO (mm): _____

VARIAÇÃO DO DIÂMETRO APÓS 180 SEGUNDOS (mm): _____

CALCULO DA DFM (após 60 segundos) (%): _____

CALCULO DA DFM (após 180 segundos) (%): _____

2. RESULTADO DO EXAME 3 MESES APÓS A TDA:

BASAL (mm): _____

60 SEGUNDOS APÓS O ESTÍMULO (mm): _____

VARIAÇÃO DO DIÂMETRO APÓS 60 SEGUNDOS (mm): _____

180 SEGUNDOS APÓS O ESTÍMULO (mm): _____

VARIAÇÃO DO DIÂMETRO APÓS 180 SEGUNDOS (mm): _____

CALCULO DA DFM (após 60 segundos) (%): _____

CALCULO DA DFM (após 180 segundos) (%): _____

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O senhor está sendo convidado por Anna Renée C. Marques Linhares, médica endocrinologista, para participar da pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL ATRAVÉS DA DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL E DOS EFEITOS METABÓLICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À TERAPIA DE DEPRIVAÇÃO ANDROGÊNICA”. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, de modo que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto na função endotelial da terapia de deprivação androgênica em pacientes com câncer de próstata, além de identificar possíveis alterações nas medidas de glicemia de jejum, perfil lipídico e distribuição de gordura corporal.

A pesquisa será realizada no Ambulatório de Urologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Os participantes serão esclarecidos sobre o estudo e serão submetidos a uma avaliação clínica realizada pelo pesquisador. Será preenchida uma ficha cadastral, realizado exame físico e registro de medidas de peso, estatura, circunferência abdominal, índice de massa corpórea (IMC) e pressão arterial sistêmica. Todo paciente realizará ultrassonografia (US) com doppler, exame de bioimpedância, bem como coletará material sanguíneo para análise bioquímica. A avaliação médica, a coleta sanguínea, a US doppler de artéria braquial e a bioimpedância serão realizadas antes da introdução da terapia de deprivação androgênica, três, seis e 12 meses após seu início. Serão convidados para participar da pesquisa portadores de câncer de próstata de risco intermediário que se submeterão ao tratamento com Zoladex LA[®] durante seis meses.

A ultrassonografia com doppler da artéria braquial e a bioimpedância são exames não-invasivos, indolores e serão realizados por médico habilitado, sem custo para o participante. Será realizado procedimento de coleta sanguínea de 8 ml por um técnico de laboratório devidamente treinado, e a análise do material coletado será realizada no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará, sem custos para o paciente. A coleta sanguínea apresenta como possíveis, embora raras, complicações: dor, inflamação e infecção no local de punção.

Os resultados da pesquisa serão analisados, e será assegurada a privacidade dos envolvidos, ou seja, não será possível sua identificação, exceto pelos pesquisadores

responsáveis. Os resultados obtidos estarão disponíveis para a equipe envolvida no estudo, e a divulgação só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. A participação no estudo é voluntária e, ao paciente, confere-se o direito de recusar-se a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ou justificativa. Esse termo de consentimento será disponibilizado em duas vias originais, uma para ficar com o participante da pesquisa e outra ficará com o pesquisador.

Endereço da responsável pela pesquisa:

Nome: ANNA RENÉE CINTRA MARQUES LINHARES

Instituição: Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Prof. Costa Mendes, 1608 3^o andar- Bloco Didático Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE, cep: 60430140

Telefones para contato: (85)3366-8061

ATENÇÃO:

Para qualquer dúvida relacionada ao assunto de direitos do participante, o senhor poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), localizado na Rua Coronel Nunes de Melo, 1142 Térreo, bairro: Rodolfo Teófilo, CEP: 60430-275, pelo telefone: (85) 3366-8589 ou (85)992674630 ou ainda pelo email: cephuwc@huwc.ufc.br

O abaixo-assinado _____, ____anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que participará da pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. Declaro ainda estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função endotelial através da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e dos efeitos metabólicos em pacientes com câncer de próstata submetidos à terapia de deprivação androgênica de curta duração

Pesquisador: ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44141020.7.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Cirurgia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.707.157

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo clínico e prospectivo, que avaliará o impacto da terapia de deprivação androgênica de curta duração na função endotelial, nos índices antropométricos e perfil metabólico de pacientes em tratamento para câncer de próstata. Serão recrutados no ambulatório de Urologia do Hospital Universitário Walter Cantídio 48 pacientes, portadores de câncer de próstata não-metastático, que se submeterão à TDA de curta duração. Todos os pacientes farão uso de acetato de goserelina 10,80mg (Zoladex LA®), aplicado via subcutânea a cada 12 semanas durante seis meses. Todo paciente participante e sua família ou responsável será esclarecido pelo médico pesquisador a respeito do estudo. Na ocasião, será explicado o objetivo da pesquisa e será obtida autorização para execução da mesma, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Todos os participantes serão submetidos a uma avaliação clínica realizada pelo médico pesquisador. Será

preenchida uma ficha cadastral durante a anamnese, com registro de informações como história de tabagismo, etilismo, presença de fatores de risco associados (DM, HAS, obesidade, sedentarismo, dislipidemia) e medicações em uso. Durante a realização do exame físico, serão registrados os valores de peso, estatura, circunferência abdominal, índice de massa corpórea (IMC) e pressão arterial sistêmica. Todo paciente realizará ultrassonografia (US) com doppler para cálculo da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, exame de bioimpedância, bem como

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comape@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Protocolo: 4.707.157

coletará material sanguíneo para análise bioquímica. A avaliação médica, a coleta sanguínea, o US doppler de artéria braquial e a bioimpedância serão realizados antes da introdução da terapia de deprivação androgênica, três, seis e 12 meses após seu início. Foi escolhido o intervalo de 3 meses para avaliação inicial dos pacientes, pois esse foi o período mais precoce já descrito na literatura relacionado ao aumento da incidência de diabetes e doença coronariana em homens submetidos à TDA(11). A última avaliação ocorrerá 12 meses após início do tratamento, o que corresponde a um intervalo de seis meses após a suspensão da TDA.

Critério de Inclusão:

Pacientes com câncer de próstata de risco intermediário que se submeterão ao tratamento com Zoladex LA® durante seis meses.

Critério de Exclusão:

Pacientes tabagistas ou ex-tabagistas que tenham cessado há menos de cinco anos Pacientes com diagnóstico prévio de doença arterial periférica, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica, infarto agudo do miocárdio ou angina instável

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto na função endotelial da terapia de deprivação androgênica de curta duração em pacientes tratados para câncer de próstata.

Objetivo Secundário:

Avaliar a influência da TDA de curta duração em marcadores inflamatórios, como proteína C reativa e lipoproteína (a). Analisar as implicações da TDA de curta duração no perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos), nos níveis de glicemia de jejum e insulina basal. Investigar os efeitos da TDA de curta duração na distribuição de gordura corporal através de bioimpedância.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A ultrassonografia com doppler da artéria braquial e a bioimpedância são exames não-invasivos, indolores e serão realizados por médico habilitado. O procedimento de coleta sanguínea será realizado por um técnico de laboratório devidamente treinado. A coleta sanguínea apresenta como possíveis, embora raras, complicações: dor, inflamação e infecção no local de punção.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comape@ufc.br

Continuação do Parecer: 4.767.157

Benefícios:

A terapia de deprivação androgênica melhora a sobrevida de pacientes com câncer de próstata, porém esse tratamento pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares e levar a alterações metabólicas, como diabetes mellitus e dislipidemia. Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto na função endotelial da terapia de deprivação androgênica para pacientes com câncer de próstata, além de identificar possíveis alterações nas medidas de glicemia de jejum, perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total e frações) e distribuição de gordura corporal. Esse trabalho contribuirá para otimizar o cuidado com os pacientes antes e após a implantação da terapia hormonal, através da identificação precoce de possíveis efeitos adversos relacionados ao tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, metodologia clara.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados. O pesquisador respondeu o que foi solicitado em parecer anterior:

Anexou Autorização do Hospital Universitário Walter Cantídio;

Informou no projeto e TCLE a quantidade de sangue que será coletada;

Incluiu o Hospital Universitário Walter Cantídio, como coparticipante.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1630211.pdf	12/04/2021 21:10:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodepesquisa.pdf	12/04/2021 21:07:21	ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/04/2021 21:06:56	ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-273

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85) 3366-8344

E-mail: comape@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 4.767.157

Outros	folhaderostoHUWC.pdf	12/04/2021 13:37:00	ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES	Aceito
Orçamento	solicitacaopreclacaocomite.pdf	14/02/2021 17:51:11	ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaoequipe.pdf	14/02/2021 17:48:25	ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES	Aceito
Orçamento	declaracaoorcamento.pdf	14/02/2021 17:47:41	ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaolocaldeexecucaopesquisa.pdf	14/02/2021 17:46:18	ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	14/02/2021 17:43:08	ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoProjeto.pdf	14/09/2020 12:17:56	ANNA RENEE CINTRA MARQUES LINHARES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 12 de Maio de 2021

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: conep@ufc.br

ANEXO B- FOLHA DE RESULTADO DO EXAME DE BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA

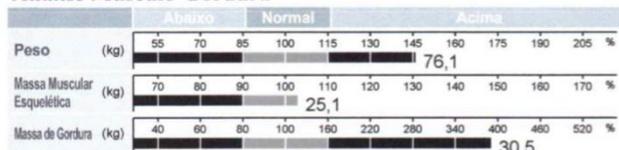
InBody

[InBody270]

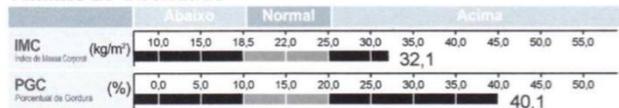
ID | Altura | Idade | Sexo | Data / Hora

Quantidade total de água no corpo	Água Corporal Total (L)	33,6 (29,3-35,9)
Para a construção de músculos	Proteína (kg)	9,1 (7,8-9,6)
Para fortalecer os ossos	Minerais (kg)	2,94 (2,72-3,32)
Para armazenar energia extra	Massa de Gordura (kg)	30,5 (6,3-12,5)
A soma acima	Peso (kg)	76,1 (44,4-60,0)

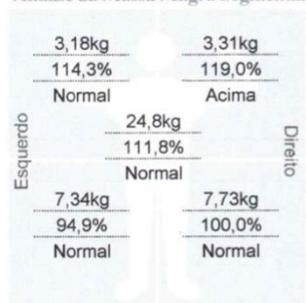
Análise Músculo-Gordura



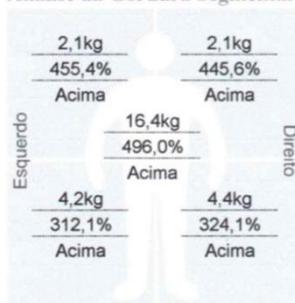
Análise de Obesidade



Análise da Massa Magra Segmentar



Análise da Gordura Segmentar



* A gordura segmentar é estimada.

Histórico da Composição Corporal

	18.11.21 10:26	14.02.22 09:12
Peso (kg)	75,2	76,1
Massa Muscular Esquelética (kg)	29,9	25,1
PGC (%)	29,6	40,1

Recente Total

Ver: LookinBody120 4.0.0.1 - S/N: F921003043

Verificar impedância.

Pontuação InBody

59/100 Pontos

* Pontuação total, que reflete a avaliação da composição corporal. Uma pessoa musculosa pode marcar mais de 100 pontos.

Controle de Peso

Peso Ideal	53,6 kg
Controle de Peso	- 22,5 kg
Controle de Gordura	- 22,5 kg
Controle Muscular	0,0 kg

Avaliação de Obesidade

IMC Normal Abaixo Levemente acima Acima

PGC Normal Levemente acima Acima

Relação Cintura-Quadril

0,98

Nível de Gordura Visceral

Nível 15

Dados adicionais

Massa Livre de Gordura	45,6 kg (39,9-48,8)
Taxa Metabólica Basal	1354 kcal (1627-1907)
Gravidade de Obesidade	146 % (90-110)
SMI	9,1 kg/m ²
Ingestão calórica recomendada	1847 kcal

Perdas de calorías do exercício

Golfe	134	Gate-ball	145
Caminhada	152	loga	152
Badminton	172	Tênis de mesa	172
Tênis	228	Ciclismo	228
Boxe	228	Basquetebol	228
Hiking	248	Pular corda	266
Aeróbica	266	Jogging	266
Futebol	266	Natação	266
Esgrima japonesa	381	Raquetebol	381
Squash	381	Taekwondo	381

* Com base em seu peso atual

* Com base em 30 minutos de duração

Código QR

Scan the QR Code to see results on the website.



Impedância

	BD	BE	TR	PD	PE
Z(n) 20 kHz	222,5	231,5	21,2	190,4	202,5
100 kHz	195,2	203,4	27,1	160,6	174,2

Copyright ©1999- by InBody Co., Ltd. All rights reserved. BR-Portuguese(b)-F9230-C-210120

ANEXO C- TRABALHO APRESENTADO NO CONGRESSO INTERNACIONAL DE MEDICINA SEXUAL

23rd Annual Fall Scientific Meeting of SMSNA

23rd ISSM Scientific Meeting

OCTOBER • 27-30 • 2022
MIAMI • FL • USA

Evaluation of endothelial function and metabolic profile in patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy



Cintra, AR¹; Linhares, BL¹; da Rocha, EL²; Monteiro, MMF³; Lopes, MSR³; da Trindade, KM⁴; Linhares-Filho, JPP⁵; Palmeira, HT⁴; da Silva, MJ¹; Bessa-Jr, J⁶; Miranda, EP²; Reges, R¹

1: Universidade Federal do Ceará; 2: Sollirium Health Group; 3: Instituto do Cancer do Ceará; 4: Oncocentro; 5: Hospital Otolclínica; 6: Universidade Estadual de Feira de Santana

Introduction

Androgen deprivation therapy (ADT) has been the cornerstone of prostate cancer treatment. ADT delays cancer progression, alleviates cancer-related symptoms, and is associated with survival gains. Despite these established benefits, the therapy comes with known side effects, such as increased cardiovascular adverse events and metabolic changes. Despite the well-established association between the level of circulating testosterone and endothelial integrity, the direct effects of ADT on endothelial function remain controversial.

Aim

The aim of the present study was to investigate the impact of ADT on endothelial function, through the analysis of vascular parameters of the brachial artery, and the measurement of serum inflammatory markers. It was also our goal to evaluate early impact of ADT on anthropometric and metabolic parameters.

Method

We prospectively evaluated men with moderate to high-risk prostate cancer treated with ADT from January to July 2022 at our institution. Patients with decompensated diabetes mellitus (HbA1c > 9%), active smokers or smokers who have ceased for less than 5 years and those with confirmed diagnosis of peripheral artery disease, coronary artery disease, angina, congestive heart failure, myocardial infarction, coronary revascularization or stroke, were excluded.

Brachial artery assessment included vascular diameter and flow-mediated (endothelium-dependent) vasodilation (FMD) using high-resolution B-mode ultrasound. Our metabolic and inflammatory profile included serum measurement of total cholesterol and fractions, triglycerides, fasting glucose, glycated hemoglobin, basal insulin, C-reactive protein, and bioimpedance assessment of body fat distribution. All measurements were performed at baseline and after 3 months of ADT initiation with goserelin acetate 10.80mg.

Quantitative variables were described by measures of central tendency (mean or median) and the respective dispersion measures. Nominal or descriptive variables were described by their absolute values, percentages or proportions. To compare the differences of continuous variables, we used the Student t test or the Mann-Whitney test. For comparison of categorical data we used the chi-square test and its variants. P values less than 0.05 were considered significant. Analyses were performed using a statistical software (GraphPad Prism, San Diego-CA, USA).

Results

A total of 14 men with mean age of 67.9 ± 6.9 years were included. The prevalence of diabetes in the present cohort was 21.4%.

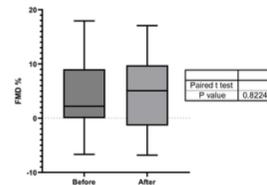


Fig. 1. FMD demonstrated a slight increase following ADT, which did not reach statistical significance after 3 months (median 2.2% vs 5.0%; p = 0.8224).

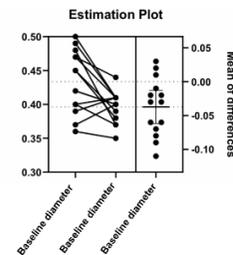


Fig 2. Baseline brachial artery diameter significantly decreased with ADT (median diameter 0.43cm vs 0.40cm; p = 0.006).

No significant differences were found in body fat distribution. ADT significantly increased insulin resistance: fasting insulin levels (p = 0.002) and homeostatic model assessment insulin resistance (p = 0.006) significantly increased after 3 months of treatment.

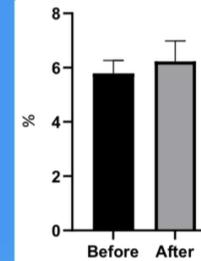


Fig. 3. Glycated hemoglobin increased significantly after 3 months (mean 5.79% ± vs 6.22% ± 0.75; p = 0.009)

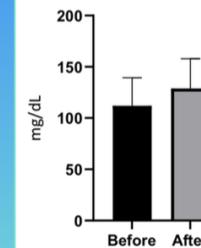


Fig. 4. LDL cholesterol concentrations were higher after 3 months of ADT (mean 112.00 ± 27.35 vs 128.9 ± 29.00; p = 0.01)

Conclusion

Although the present study has not demonstrated a significant change in brachial artery FMD, we verified an important and surprisingly early worsening of the metabolic profile with ADT, especially increased insulin resistance and dyslipidemia, which represent well-established risk factors for cardiovascular events.

ANEXO D- RESULTADOS POR PACIENTE.

Tabela 1 - Resultados individuais dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica quanto ao sedentarismo, PSA, testosterona total, pressão arterial sistólica e diastólica (n = 17).

	Sedentarismo	PSA ¹ (ng/mL)	PSA ² (ng/mL)	TT ¹ (ng/dL)	TT ² (ng/dL)	PAS ¹ (mmHg)	PAS ² (mmHg)	PAD ¹ (mmHg)	PAD ² (mmHg)
Paciente 1	Não	20,5	0,12	879,20	13.37	130	120	70	80
Paciente 2	Sim	22,3	0,01	431,55	7.10	130	110	80	60
Paciente 3	Sim	9,3	0,08	399,00	7.10	120	100	60	60
Paciente 4	Sim	9,5	0,26	456,23	10.89	140	120	80	60
Paciente 5	Sim	21,9	0,41	649,73	11.36	120	120	60	60
Paciente 6	Sim	0,8	0,06	558,83	20.73	140	120	80	60
Paciente 7	Sim	9,9	0,01	267,65	25.91	110	120	60	60
Paciente 8	Não	0,4	0,01	511,31	7.10	120	100	60	60
Paciente 9	Não	25,0	0,12	105,52	11.47	110	100	80	60
Paciente 10	Sim	5,6	0,16	1234,09	10.49	110	120	60	60
Paciente 11	Sim	22,23	0,02	440,47	14.31	120	120	60	80
Paciente 12	Sim	12,9	1,77	314,06	14.15	140	120	60	60
Paciente 13	Sim	264,4	3,24	802,24	12.80	120	120	60	60
Paciente 14	Sim	0,2	-	375,22	14.07	120	120	80	80
Paciente 15	Sim	15,57	3,60	1074,87	14.62	120	120	60	60
Paciente 16	Sim	-	0,01	296,49	10.65	130	140	60	60
Paciente 17	Sim	0,32	0,56	388,84	7.10	120	120	60	80

Fonte: Elaborada pela autora.

¹-Antes do tratamento; ² - 3 meses após TDA; TDA: Terapia de deprivação androgênica; PSA: Antígeno prostático específico; TT: Testosterona total; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

Tabela 2 - Resultados individuais dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica quanto aos valores de circunferência abdominal, índice de massa corpórea e proteína C reativa (n=17).

	Peso ¹ (kg)	Peso ² (kg)	CA ¹ (cm)	CA ² (cm)	IMC ¹ (kg/m ²)	IMC ² (kg/m ²)	PCR ¹ (mg/dL)	PCR ² (mg/dL)
Paciente 1	75.0	76.0	99.5	101.00	32.00	32.00	0.20	0.10
Paciente 2	62.0	63.0	95.5	98.00	27.00	27.20	0.20	0.80
Paciente 3	82.0	85.0	103.0	104.00	28.00	29.00	0.40	1.30
Paciente 4	82.0	83.0	116.0	116.00	30.00	30.00	0.10	0.05
Paciente 5	50.0	54.0	73.5	80.00	20.00	22.00	0.05	0.10
Paciente 6	71.0	70.0	97.5	96.00	28.00	27.00	0.50	0.50
Paciente 7	67.0	72.0	94.5	99.00	27.00	29.00	0.10	0.10
Paciente 8	75.0	75.0	101.0	103.00	29.00	29.00	0.30	0.30
Paciente 9	59.0	59.0	88.0	89.00	22.00	22.00	0.05	0.05
Paciente 10	69.0	72.0	97.5	100.00	25.00	26.00	0.10	0.05
Paciente 11	75.0	73.0	104.0	101.00	29.00	28.00	0.05	0.05
Paciente 12	60.9	59.4	93.0	92.50	25.00	24.40	0.50	0.20
Paciente 13	53.9	55.6	83.0	87.00	21.90	22.60	2.30	0.50
Paciente 14	95.7	96.6	114.0	114.50	35.60	35.90	0.10	0.40
Paciente 15	61.8	63.3	91.5	94.50	24.80	25.40	0.16	0.60
Paciente 16	79.4	76.9	102.0	97.00	30.30	29.30	3.41	0.30
Paciente 17	93.5	93.1	118.5	120.00	35.60	35.50	0.30	0.10

Fonte: Elaborada pela autora.

¹-Antes do tratamento; ² - 3 meses após TDA; TDA: Terapia de deprivação androgênica; CA:Circunferência abdominal; IMC:Índice de Massa Corpórea; PCR: Proteína C reativa.

Tabela 3 - Resultados individuais dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica quanto à massa muscular esquelética, massa de gordura e percentual de gordura corporal(n = 17).

	MME ¹ (kg)	MME ² (kg)	MG ¹ (kg)	MG ² (kg)	PGC ¹ (%)	PGC ² (%)
Paciente 1	30.0	25.1	22.0	30.5	30.00	40.00
Paciente 2	22.0	21.0	20.0	23.0	33.00	37.00
Paciente 3	31.0	31.0	26.0	28.0	32.00	33.00
Paciente 4	29.2	29.0	29.0	31.0	36.00	38.00
Paciente 5	22.0	23.0	8.4	11.0	17.00	21.00
Paciente 6	27.0	27.0	23.0	21.0	32.00	30.00
Paciente 7	25.0	25.0	21.0	26.0	32.00	36.00
Paciente 8	28.0	28.0	24.0	24.0	32.00	33.00
Paciente 9	24.0	24.0	14.0	15.0	23.00	25.00
Paciente 10	24.0	24.1	26.0	27.0	38.00	38.00
Paciente 11	24.0	24.0	31.0	28.0	41.00	38.00
Paciente 12	19.5	22.2	24.3	18.2	39.90	30.60
Paciente 13	23.7	23.3	9.9	12.5	18.40	22.40
Paciente 14	31.9	32.5	38.9	38.4	40.60	39.80
Paciente 15	23.1	22.8	19.2	21.2	31.00	33.40
Paciente 16	27.1	28.3	30.6	25.8	38.50	33.50
Paciente 17	29.7	28.3	39.6	41.4	42.30	44.50

Fonte: Elaborada pela autora.

¹-Antes do tratamento; ² - 3 meses após TDA; TDA: Terapia de deprivação androgênica; MME: Massa muscular esquelética; MG: Massa de gordura; PGC: Percentual de gordura corporal.

Tabela 4 - Resultados individuais dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica quanto à glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina basal e HOMA-IR (n=17).

	GJ ¹	GJ ²	HbA1c ¹	HbA1c ²	Ins.basal ¹	Ins.basal ²	Homa-IR ¹	Homa-IR ²
	(mg/dL)	(mg/dL)	(%)	(%)	(μUI/mL)	(μUI/mL)	(μUI/mL)	(μUI/mL)
Paciente 1	99	97	6.70	7.00	8.5	11.7	2.07	2.80
Paciente 2	88	99	5.40	5.90	16.8	15.1	3.63	3.71
Paciente 3	88	100	6.00	6.20	8.6	11.3	1.89	2.79
Paciente 4	112	142	6.20	7.00	23.6	23.6	6.54	8.31
Paciente 5	85	93	5.80	6.10	2.9	3.5	0.61	.81
Paciente 6	95	97	5.80	5.90	5.8	10.7	1.36	2.56
Paciente 7	107	158	5.30	7.40	12.0	20.0	3.17	7.80
Paciente 8	94	94	5.50	5.90	11.5	19.7	2.65	4.58
Paciente 9	90	87	5.40	5.60	6.0	8.5	1.33	1.83
Paciente 10	90	89	5.30	5.70	7.9	5.5	1.75	1.21
Paciente 11	102	101	5.40	6.40	8.2	12.9	2.06	3.22
Paciente 12	103	99	5.90	6.20	3.1	7.5	0.79	1.84
Paciente 13	85	86	5.70	4.60	3.1	5.7	0.64	1.21
Paciente 14	153	163	6.70	7.30	17.5	29.0	6.64	11.67
Paciente 15	123	158	6.40	7.10	29.1	40.4	8.85	15.76
Paciente 16	113	115	6.10	6.20	7.4	12.8	2.06	3.64
Paciente 17	109	115	6.20	6.20	16.1	17.0	4.33	4.83

Fonte: Elaborada pela autora.

¹-Antes do tratamento; ² - 3 meses após TDA. TDA: Terapia de deprivação androgênica; GJ: Glicemia de jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada; Ins. basal: Insulina basal; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment*.

Tabela 5 - Resultados individuais dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica quanto ao perfil lipídico (n=17).

	CT ¹ (mg/dL)	CT ² (mg/dL)	LDL ¹ (mg/dL)	LDL ² (mg/dL)	HDL ¹ (mg/dL)	HDL ² (mg/dL)	Triglic ¹ (mg/dL)	Triglic ² (mg/dL)
Paciente 1	157	162	92	95	113	46	110	112
Paciente 2	145	150	87	85	114	36	171	196
Paciente 3	194	226	132	161	150	46	83	89
Paciente 4	216	235	139	149	184	33	311	344
Paciente 5	178	158	98	84	113	58	61	74
Paciente 6	172	209	115	147	132	42	70	94
Paciente 7	162	208	97	116	128	42	227	347
Paciente 8	153	189	74	116	110	43	276	180
Paciente 9	173	200	114	133	133	46	93	105
Paciente 10	152	191	84	111	102	61	93	94
Paciente 11	168	197	112	133	131	45	84	89
Paciente 12	245	221	177	152	207	41	153	152
Paciente 13	211	267	138	181	163	61	129	121
Paciente 14	168	235	109	141	138	37	174	368
Paciente 15	157	167	87	99	118	41	222	172
Paciente 16	251	263	178	173	199	64	96	125
Paciente 17	185	195	118	123	150	38	201	229

Fonte: Elaborada pela autora.

¹—Antes do tratamento; ²—3 meses após TDA; TDA: Terapia de deprivação androgênica; CT: Colesterol total; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; HDL: Lipoproteína de alta densidade; Triglic: Triglicerídeos.

Tabela 6 - Resultados individuais dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica quanto ao diâmetro basal e após-oclusão da artéria braquial(n=17).

	DAB ¹ (mm)	DAB ² (mm)	DAB1min ¹ (mm)	DAM1min ² (mm)	DAB3min ¹ (mm)	DAM3min ² (mm)
Paciente 1	0.40	0.41	0.42	0.43	-	0.40
Paciente 2	0.42	0.40	0.46	0.40	0.44	0.41
Paciente 3	0.49	0.41	0.50	0.48	0.50	0.49
Paciente 4	0.50	0.41	0.50	0.46	0.54	0.45
Paciente 5	0.48	0.37	0.47	0.40	0.47	0.39
Paciente 6	0.45	0.39	0.49	0.40	0.47	0.41
Paciente 7	0.37	0.40	0.41	0.41	0.40	0.40
Paciente 8	0.39	0.41	0.46	0.45	0.43	0.43
Paciente 9	0.40	0.37	0.40	0.35	0.44	0.38
Paciente 10	0.47	0.41	0.47	0.45	0.48	0.43
Paciente 11	0.42	0.40	0.43	0.43	0.40	0.41
Paciente 12	0.45	0.38	0.42	0.40	0.43	0.41
Paciente 13	0.47	0.44	0.47	0.41	0.43	0.41
Paciente 14	0.36	0.35	0.38	0.33	0.34	0.34
Paciente 15	0.58	0.46	0.55	0.49	0.52	0.41
Paciente 16	0.48	0.50	0.49	0.45	0.51	0.45
Paciente 17	0.56	0.55	0.51	0.48	0.49	0.52

Fonte: Elaborado pela autora.

¹-Antes do tratamento; ²-3 meses após TDA; TDA: Terapia de deprivação androgênica; DAB: Diâmetro basal da artéria braquial; DAB1min: Diâmetro da artéria braquial 1 min após oclusão; DAB3min: Diâmetro da artéria braquial 3 min após oclusão.

Tabela 7 - Resultados individuais dos pacientes com câncer de próstata antes e três meses após a terapia de deprivação androgênica quanto à dilatação fluxo-mediada da artéria braquial após um e três minutos (n=17).

	DFM 1 min ¹ (%)	DFM 1 min ² (%)	DFM 3 min ¹ (%)	DFM 3 min ² (%)
Paciente 1	5.00	4.80	-	-
Paciente 2	9.50	-	4.76	2.5
Paciente 3	2.00	17.07	2.04	19.51
Paciente 4	-	12.19	8	9.75
Paciente 5	-	8.10	-	5.4
Paciente 6	8.88	2.50	4.44	5.12
Paciente 7	10.81	2.50	8.10	-
Paciente 8	17.94	9.75	10.25	4.87
Paciente 9	-	-	10	2.7
Paciente 10	-	9.75	2.12	4.87
Paciente 11	2.38	7.5	-	2.5
Paciente 12	-	5.26	-	7.89
Paciente 13	-	-	-	-
Paciente 14	5.55	-	-	-
Paciente 15	-	6.52	-	-
Paciente 16	2.85	3.22	-	9.67
Paciente 17	5.00	-	6.25	-

Fonte: Elaborada pela autora.

¹-Antes do tratamento; ² -3 meses após TDA; TDA: Terapia de deprivação androgênica; DFM 1min:Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial após um minuto; DFM 3 min: Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial após 3 minutos.