



ASSOCIAÇÃO ENTRE SINTOMAS DEPRESSIVOS E A ADMINISTRAÇÃO DE ANTIANDROGÊNIOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA

Francisco Nunes de Alencar Neto¹; Júlia Simões Oliveira²; Lucas Marinho de Menêzes³; Vitória Gabrielle Ferreira Costa⁴; Ezymar Gomes Cayana⁵

¹Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, francisco_neto_cc@hotmail.com

²Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, juliasmeoliveira@gmail.com

³Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, lucas-marinho161@hotmail.com

⁴Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, vgabrielle-@hotmail.com

⁵ProfessorDoutor do curso de Medicina Universidade Federal de Campina Grande, egcayana@gmail.com

Resumo: O câncer de próstata é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo e apresenta a segunda maior prevalência no Brasil. A doença degenerativa caracteriza-se pela neoplasia da próstata, localizada na parte baixa do abdômen e atua como principal glândula acessória do sistema reprodutor masculino. Devido a um dos seus fatores de risco mais importantes ser relacionado com o nível de testosterona, principal androgênio do corpo, geralmente o tratamento dos carcinomas de próstata envolve a terapia de privação de androgênios. Apesar dos benefícios de redução dos sintomas de metástase por longos períodos e consequente melhoria de qualidade de vida, os antiandrogênios resultam em sérios efeitos colaterais adversos, tanto metabólicos quanto musculoesqueléticos e cardiovasculares. Além disso, por ser relacionado com a determinação sexual primária do homem, o bloqueio dos androgênios acarreta uma série de distúrbios psicológicos, dentre os quais destaca-se a depressão. Este artigo objetiva reunir informações sobre o mecanismo hormonal associado ao câncer de próstata e seu tratamento via terapia de privação androgênica destacando sua associação a depressão. A ferramenta de pesquisa utilizada foi a plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionando-se os artigos dos anos 2001 a 2015, nos idiomas inglês e português; os descritores utilizados para busca foram “Câncer de Próstata” e “Antiandrogênios”; priorizaram-se os textos que tinham como assunto principal Câncer de Próstata, Depressão e Antiandrogênios. Encontrou-se um total de 177 textos, porém, apenas 10 foram incluídos, 6 da base MedLine e 4 da base LILACS, de acordo com os critérios de refinamento. E, dessa forma, demonstrar a associação entre sintomas depressivos e a administração de antiandrogênios em pacientes com câncer de próstata.



Palavras-chave: Câncer de Próstata, Depressão, Antiandrogênicos.

Introdução:

A próstata é uma glândula localizada inferiormente no abdômen, na pelve masculina, abaixo da bexiga e à frente do reto, circunda a parte prostática da uretra, apresenta tamanho aproximado ao de uma noz e seu tecido é glandular em cerca de dois terços enquanto o outro terço é fibromuscular (BACELAR JÚNIOR *et al*, 2015; MOORE *et al*, 2014).

Na prática urológica a próstata é de fundamental importância, pois está associada a vários processos capazes de causar transtornos em homens de diferentes idades. Nesse contexto, o câncer de próstata (CP) se apresenta como um aumento exagerado do tamanho da glândula, e em geral começa a se desenvolver de maneira silenciosa, e se assemelha ao crescimento benigno da próstata. O CP é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo e o segundo mais prevalente entre homens do Brasil, representando no total 10% dos cânceres (BACELAR JÚNIOR *et al*, 2015).

A testosterona, principal hormônio androgênio do corpo humano, está diretamente relacionada ao CP, uma vez que esse hormônio estimula o crescimento das células neoplásicas. Sendo assim a terapia com administração de antiandrogênicos visa reduzir os níveis de

testosterona e se configura como a principal forma de combate ao desenvolvimento do CP, contudo, visto que a testosterona é fundamental na morfologia e é um determinante primário do comportamento masculino, o uso dessas drogas gera implicações físicas e psicológicas nos pacientes (DONOVAN *et al*, 2015).

Dessa forma, a testosterona tem sido descrita como um hormônio social, sendo responsável não apenas pela função sexual masculina, mas também por tendência competitiva, dominância, responsividade agressiva e a forma de apresentação das emoções estoicas do homem (PARAHOO *et al*, 2015). Portanto, em situações de redução do nível desse hormônio, por meios farmacológicos, em busca de qualidade e extensão da vida dos pacientes, podem ser observados sintomas de transtornos mentais, em especial da depressão, devido aos efeitos colaterais diretamente envolvidos nas funções tanto sexuais, quanto morfológicas e comportamentais do paciente.

Este trabalho objetiva reunir informações sobre o mecanismo hormonal associado ao câncer de próstata e seu tratamento via terapia de privação de androgênicos, utilizando-se de uma revisão bibliográfica, com propósito de relacioná-



los com os efeitos psiquiátricos que acarretam, com ênfase nos sintomas depressivos. E desse modo, demonstrar a associação entre os sintomas depressivos a administração de antiandrogênios em pacientes com câncer de próstata.

Metodologia

O estudo realizado constitui-se de uma revisão bibliográfica, na qual foram realizadas consultas a artigos científicos nas bases eletrônicas MedLine e LILACS. A ferramenta utilizada foi a plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionando-se os artigos dos anos 2001 a 2015, nos idiomas inglês e português, considerando estudos em humanos. Os descritores utilizados para busca foram “Câncer de próstata” e “Antiandrogênios”, priorizaram-se os textos que tinham como assunto principal Câncer de Próstata, Depressão e Antiandrogênios. Encontrou-se um total de 177 textos, porém, após a leitura do título e do resumo por três examinadores independentes, apenas 10 foram incluídos, sendo 6 da base MedLine e 4 da base LILACS, de acordo com os critérios de refinamento.

Resultados e Discussão

A terapia de privação de androgênios (*Androgen deprivation therapy* ou ADT) apresentada na forma de castração química via antiandrogênicos é a

principal forma de tratamento para metástase em CP. A eficiência do uso da ADT, tem sido confirmada com base nos resultados de ensaios clínicos realizados em homens em que a doença apresenta alto risco, sujeitos a tratamento radioterápico devido à localização das neoplasias e os que apresentam CP com linfonodos positivos ou aos que sofreram uma prostatectomia radical (DONOVAN *et al*, 2015).

Quanto a prescrição da ADT como tratamento para o câncer de próstata, na América do Norte, por exemplo, a ADT será prescrita para cerca de 600.000 pacientes portadores de CP, até julho de 2017. Dados esses obtidos através de revisões sistemáticas. (SMITH, 2011; BOTTINO *et al*, 2009).

Apesar do frequente e generalizado uso da ADT, a mesma não é considerada um tratamento de efeito curativo, mas sim uma forma de aumentar a qualidade de vida e permitir que o homem com CP viva sem sintomas da doença metastática. Entretanto, dado o mecanismo de atuação da testosterona como principal androgênio do corpo humano, a redução do seu nível, juntamente ao do estrogênio são associados com efeitos colaterais significantes, físicos e psicológicos (PARAHOO *et al*, 2015). Além do aumento do risco de doenças cardiovasculares, aumento da resistência à



insulina, consequente aumento da incidência de diabetes, osteoporose e fraturas, anemia, fadiga, obesidade, doenças renais e diversos outros efeitos relacionados as funções primárias e secundárias desses hormônios (WALKER *et al*, 2013)

No que diz respeito as funções primárias e secundárias da testosterona, e em menor escala, do estrogênio, tem sido demonstrado que as suas reduções devido ao tratamento utilizado afetam a imagem do homem, em função do desenvolvimento de ginecomastia (aumento do tecido mamário), o desejo sexual e a libido caem, a função erétil é afetada juntamente com a incapacidade de excitação e inabilidade de alcançar orgasmos (DONOVAN *et al*, 2015; WALKER *et al*, 2013). Sendo assim, todos esses fatores associados podem comprometer a vida sexual do homem e contribuir, portanto, para problemas associados a depressão. Ademais, análises de comparação comprovam que a proporção dos homens que recebem ADT que apresentam disfunção erétil varia entre 73% (POTOSKY *et al*, 2001) a 95% (FOWLER *et al*, 2002) e a interrupção da atividade possuem taxas variando de 80% (POTOSKY *et al*, 2001) a 93% (NG E *et al*, 2012).

No que diz respeito a associação da ADT com a depressão, estudos destacam

que pacientes com CP apresentam taxas relativamente altas de sintomas depressivos ou depressão variando de 8% a 25% (DONOVAN *et al*, 2015) e entre os pacientes diagnosticados com CP que recebem o tratamento de ADT essas taxas são ainda maiores, cerca de 28% em uma primeira análise e 39% em um segundo momento, como indicam os estudos comparativos controlados (LEE *et al*, 2015). Dessa forma, uma combinação de sintomas pode ligar ADT a depressão, como exemplo: as ondas de calor, insônia (fator diretamente influenciador de sintomas de depressão em geral) (SMITH, 2015).

Similarmente, o ganho de peso, ginecomastia, sensibilidade mamária, queda de cabelo, encolhimento genital pode resultar em uma percepção negativa da imagem corporal própria do homem, relacionando-se, assim, diretamente com o aumento do risco de sintomas depressivos. Além disso, a influência da queda de testosterona no comportamento masculino em geral, dado o caráter social do hormônio, atua em conjunto com as mudanças fisiológicas descritas anteriormente e têm se mostrado um forte indício da relação entre a administração de antiandrogênicos em pacientes com CP e depressão (LEE *et al*, 2015).

Por fim, dados de um estudo de Coorte envolvendo dois grupos de



controle, um composto por homens com CP que foram submetidos a uma prostatectomia radical e outro grupo com homens da população em geral indicaram que, após 6 meses do acompanhamento, as taxas dos sintomas depressivos clinicamente relevantes eram notavelmente, mais altas no grupo de pacientes sob tratamento via ADT, comparado com os grupos de prostatectomia radical e o grupo sem câncer. (39% vs 9% vs 11%, respectivamente) (DONOVAN *et al*, 2015).

Conclusão

A análise do mecanismo de atuação dos hormônios androgênicos, em especial a testosterona, e das suas características e funções tanto primárias quanto secundárias permitiram associar a queda em seu nível, devido a prescrição de terapia de privação de androgênicos via fármacos antiandrogênicos em pacientes portadores de câncer de próstata, a uma série de efeitos colaterais significativos. Desse modo, a combinação desses sintomas, como apresentado nos artigos analisados, explicitou a sua potencial relação de causa com depressão e evidenciam associação entre a terapia de privação de androgênicos e depressão nos pacientes com câncer de próstata. Assim, é importante destacar a necessidade de realização de mais estudos

do tipo ensaio clínico e estudos do tipo coorte, que possam desenvolver a potencial causalidade e tratamentos para o problema.

Referências Bibliográficas

1. BACELAR JUNIOR, A. et al. **Câncer de próstata: métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR 2015, v. 10, n. 3, p. 40–46. Disponível em: < http://www.mastereditora.com.br/periodico/20150501_174533.pdf > Acesso em: 11 mar. 2017
2. BOTTINO, S.M.B.; FRÁGUAS, R., GATTAZ, W.F. **Depressão e câncer.** Rev Psiquiatr Clin (São Paulo) 2009; 36 Supl. 3: p. 109-115. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010160832009000900007&script=sci_arttext&tlng=E > Acesso em: 11 mar. 2017
3. DONOVAN, K.A.; WALKER, L.M.; WASSERSUG, R.J.; THOMPSON, L.M.; ROBINSON, J.W. **Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners.** Cancer 2015; 121: p. 4286–4299. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.29672/full#cncr29672-bib-0003> > Acesso em: 11 mar. 2017
4. FOWLER, F.J. Jr.; COLLINS, M.M.; CORKERY, E.W.; ELLIOTT, D.B.; BARRY, M.J. **The impact of**



androgen deprivation on quality of life after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: p. 287–295.

Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124828> > Acesso em: 11 mar. 2017

5. LEE, M.; JIM, H.S.; FISHMAN, M. et al. **Depressive symptomatology in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison.** *Psychooncology* 2015; 24: p. 472–477.

Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265307/?tool=pubmed> > Acesso em: 11 mar. 2017

6. MOORE, K. L.; DALLEY, A. F. **Anatomia orientada para a clínica.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p.373-378.

7. NG, E.; WOO, H.H.; TURNER, S.; LEONG, E.; JACKSON, M.; SPRY, N. **The influence of testosterone suppression and recovery on sexual function in men with prostate cancer: observations from a prospective study in men undergoing intermittent androgen suppression.** *J Urol* 2012; 187: p. 2162–2166.

Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503022> > Acesso em: 11 mar. 2017

8. PARAHOO, K.; McDONOUGH, S.; McCAUGHAN, E.; NOYES, J.; SEMPLE, C.; HALSTEAD, E.J. et al. **Psychosocial interventions for**

men with prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU International*

2015; 116(2): p.1465-1858. Disponível em:

<
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008529.pub2/full> > Acesso em: 11 mar. 2017

9. POTOSKY, A.L.; KNOPF K.; CLEGG, L.X. et al. **Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study.** *J Clin Oncol* 2001; 19: p. 3750-3757.

Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533098> > Acesso em: 11 mar. 2017

10. SMITH, M.R. **Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns.** *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: p. 247-254.

Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047388/> > Acesso em: 11 mar. 2017

11. WALKER, L.M.; TRAN, S.; ROBINSON, J.W. **Luteinizing hormone – releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects.** *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: p. 375–384.

Disponível em:

<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891497> > Acesso em: 11 mar. 2017