



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

MARCIA MAYARA DE ALMEIDA

**Perfil de pacientes diabéticos com neoplasia
prostática em uso de metformina**

CAMPINA GRANDE – PB

2015

MARCIA MAYARA DE ALMEIDA

**Perfil de pacientes diabéticos com neoplasia
prostática em uso de metformina**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Alessandra Teixeira

CAMPINA GRANDE – PB
2015

A447p Almeida, Marcia Mayara de.

Perfil de pacientes diabéticos com neoplasia prostática em uso de metformina [manuscrito] / Marcia Mayara de Almeida. - 2015. 41 p. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2015.

"Orientação: Profa. Dra. Alessandra Teixeira, Departamento de Farmácia".

1. Neoplasias da próstata. 2. Diabetes. 3. Metformina. I. Título.

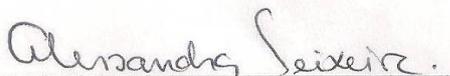
21. ed. CDD 616.68

MARCIA MAYARA DE ALMEIDA

**Perfil de pacientes diabéticos com neoplasia
prostática em uso de metformina**

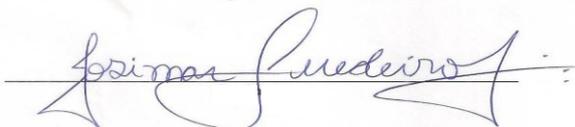
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 18/06/2015.



Profª Drª Alessandra Teixeira / UEPB

Orientadora



Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros / UEPB

Examinador



Profª Me. Adriana Amorim de Farias Leal / FCM – CG

Examinadora

Dedico este trabalho aos meus pais pelo incentivo, o encorajamento de todos os dias e por todo esforço que fizeram pra que eu pudesse chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela infinita bondade de sempre ter me guardado no Seu amor. Pelo sustento em todas as dificuldades me mostrando o caminho certo e com Sua luz me incentivando para ir mais longe do que imaginar.

À minha família pelo abrigo carinhoso que existe em todos os momentos seja bons ou ruins. À meus irmãos, Lyncon e Natália, minha cunhada Aline e minha sobrinha Lara, pela presença constante. Aos meus pais por terem sido sempre o alicerce de todas as minhas conquistas. O amor, a dedicação, o papel de pai e mãe que sonham mais alto que meus sonhos na tentativa de fazer por mim sempre o melhor. Agradeço a eles por terem suportado com tanto êxito e sabedoria as dificuldades que apareceram mediante o tempo de minha graduação. E agradeço principalmente por em meio a isso nunca terem me tirado a esperança, por unidos nos fortificarmos e além de tudo ter me passado o aprendizado de que mesmo havendo dificuldade no caminho, a luta na persistência sempre trás o resultado satisfatório da vitória.

Meu muito obrigada a minha orientadora Profª Dra. Alessandra Teixeira, pela oportunidade dada a mim no aprendizado científico. Por primeiro me acolher de maneira significativa na minha vida acadêmica confiando à mim a importante tarefa de pesquisas e estudo, e assim ter continuado até o término desta jornada.

Aos amigos de longa data em especial Camilla, Fabrícia, Katiene, e Thiago que souberam compreender por vezes minha ausência em momentos solenes. Pelo carinho que sempre tiveram por mim. Pela força e apoio aos meus sonhos.

Agradeço de coração e de forma muito especial a Thaís Santiago e toda sua família, Dr. René Santiago, Artemis e Thaíla. Pessoas que nunca faltaram comigo e agradeço mais ainda por terem aberto a porta da sua casa pra mim sempre que precisei, assim como faz com um filho.

Aos amigos que conquistei durante a graduação: Alinne, Fernanda, Máisa, Rawny, Widson e Yargo. Pessoas que me completaram com toda amizade e que com certeza levarei pra sempre. Aos amigos Pablo Raiff e Paulo Dantas pela amizade, carinho e incentivo.

A Dra. Renata Loureiro, oncologista do hospital da FAP por ter recebido a mim e todos do PIBIC em seu consultório ajudando de forma direta na concretização deste trabalho.

Aos pacientes desta pesquisa pela paciência e generosidade em participar do estudo.

À banca avaliadora, Prof. Dr. Josimar Medeiros e Profª Me. Adriana Amorim, por fazerem parte desse momento e contribuírem com seus conhecimentos na melhoria deste trabalho.

Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer. (Albert Einstein)

RESUMO

O câncer de próstata tem se tornado objeto de estudo devido sua grande incidência nos últimos tempos. A alta frequência faz desta doença um problema de saúde pública. Um fato preocupante é que esse tipo de neoplasia tem sido associado a outras doenças tais como o diabetes mellitus. Estudos mostram que pacientes diabéticos têm maior prevalência em diagnosticar o câncer de próstata. A metformina, antidiabético mais utilizado no tratamento do diabetes, vem demonstrando um excelente desempenho quando associada ao tratamento antineoplásico. Este medicamento parece desencadear um efeito protetor demonstrando inibir a proliferação das células do câncer de próstata. O presente estudo, de caráter transversal, foi desenvolvido no hospital da FAP, Campina Grande – PB, no período de maio de 2014 a março de 2015. Foram avaliados 92 pacientes com idade entre 45-86 anos, onde 16 (17,39%) apresentaram diabetes. Dentre esses, 12 (75,0%) usam metformina no tratamento antidiabético. Em relação ao estadio dos pacientes diabéticos 11 (68,75%) apresentaram o estadio T2. Fatores relacionados ao nível socioeconômico tais como renda e escolaridade, também contribuem na promoção desta neoplasia.

Palavras-chave: Neoplasias da próstata. Diabetes. Metformina.

ABSTRACT

Prostate cancer has become the object of study because of its prevalence in recent times. The high frequency of this disease is a major public health problem. A worrying fact is that this type of cancer has been associated with other diseases such as diabetes mellitus. Studies show that diabetic patients have a higher prevalence in diagnosing prostate cancer. Metformin, more antidiabetic used in diabetes treatment, has demonstrated excellent performance when associated with anticancer treatment. This drug seems to trigger a protective effect demonstrating inhibit proliferation of prostate cancer cells. This study, of cross character, was developed at the Hospital of FAP, Campina Grande - PB, from May 2014 to March 2015. We evaluated 92 patients aged 45-86 years, where 16 (17.39%) had diabetes. Of these, 12 (75.0%) use metformin in diabetic treatment. Regarding the stage of diabetic patients 11 (68.75%) were stage T2.

Keywords: Prostatic Neoplasms. Diabetes. Metformin.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Percentuais das variáveis de idade e perfil socioeconômico.....	29
TABELA 2 – Percentual da variável clínica diabetes	30
TABELA 3 – Apresentação do grau/estadiamento da doença prostática nos pacientes diabéticos VS uso de metformina	31

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Sistema de pontuação de Gleason -----	19
FIGURA 2 – Bloqueio da testosterona -----	21
FIGURA 3 – Representação simplificada dos componentes intracelular do sistema de IGF e suas ações -----	26
FIGURA 4 – Percentual de pacientes em tratamento com metformina -----	31

LISTA DE QUADRO

QUADRO 1 – Classificação do estadiamento do tumor -----	28
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ADT** – Terapia de Privação Androgênica
- AKT** – Serina/Treonina Quinase
- AMP** – Monofosfato de Adenosina
- AMPK** – 5' Monofosfato Adenosina Proteína Quinase Ativada
- ATP** – Trifosfato de Adenosina
- CRPC** – Câncer de Próstata Resistente à Castração
- DGS** – Direção Geral de Saúde
- DM** – Diabetes Mellitus
- DM1** – Diabetes Mellitus tipo 1
- DM2** – Diabetes Mellitus tipo 2
- GNRH** – Hormônio Liberador de Gonadotrofina
- HbA1c** – Concentração de Hemoglobina Glicada
- IGF** – Fator de Crescimento semelhante a insulina
- INCA** – Instituto Nacional de Câncer
- LH** – Hormônio Luteinizante
- MAPK** – Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
- mTOR** – Alvo da Rapamicina em Mamíferos
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- PCA** – Câncer de Próstata
- PI3K** – Fosfatidilinositol-3-Quinase
- PSA** – Antígeno Prostático Específico
- TZDs** - Tiazolidinedionas
- UKPDS** – United Kingdom Prospective Diabetes Study

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVO	17
2.1	Objetivo geral	17
2.2	Objetivo específico	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1	O câncer de próstata	18
3.1.1	Rastreamento do câncer de próstata	18
3.1.2	Tratamento	20
3.2	Diabetes mellitus	22
3.2.1	Tratamento	23
3.3	A metformina	23
3.4	O câncer e o tratamento antidiabético	25
4	MATERIAL E MÉTODO	27
4.1	Desenho do Estudo	27
4.2	População e Amostra	27
4.3	Instrumentos de Coleta de Dados	27
4.4	Procedimentos de Coleta de Dados	27
4.5	Considerações Éticas	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34
	APÊNDICE	37
	Apêndice A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE	38
	Apêndice B – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS	41

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é o segundo em incidência no homem, sendo a sexta causa de morte mais frequente entre a população masculina mundial. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) previu que, no Brasil, cerca de 52.350 novos casos em 2010 (CASTRO et al., 2011). Recentemente o INCA estimou 68.800 novos casos para o ano de 2014 (INCA, 2015).

Estudo epidemiológico atual aponta para um crescimento das taxas de incidência de câncer de próstata em todas as partes do mundo. Isso pode estar relacionado aos programas de rastreamento, ao amplo emprego do antígeno prostático específico (PSA) e ao aumento da longevidade, especialmente relacionada à redução da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares e, talvez, à influência de fatores ambientais, dietéticos ou outros ainda não identificados (RHODEN; AVERBECK 2010).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Urologia, um em cada seis homens com idade acima de 45 anos pode ter a doença sem que conheça o diagnóstico. Esta alta frequência faz do câncer de próstata um problema de saúde pública, o que deveria fazer desta doença uma prioridade na atenção à saúde masculina (PAIVA; MOTTA; GRIEP, 2010).

No Brasil o câncer de próstata assume posição de destaque no contexto do processo saúde-doença do homem. Todavia, é patente que muitos homens ignoram os sinais e sintomas indicadores da presença desta doença. Vale salientar que a precocidade da detecção aumenta as chances de cura (PEREIRA JÚNIOR; BRITO; OLIVEIRA, 2011).

O desenvolvimento de tumores na próstata tem sido associado à comorbidade como o diabetes mellitus (DM). Diversos estudos têm descrito que isso pode ocorrer através da estimulação do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). De fato, tem sido sugerido que o IGF-1 desempenha um papel importante na carcinogênese. Além disso, as células epiteliais da próstata têm receptores de IGF-1 e este hormônio estimula a mitogenicidade de uma maneira dose-dependente em linhas de células da próstata (BONOVAS; FILIOUSSI; TSANTES, 2004). Embora os efeitos mais importantes de longo prazo de diabetes sejam as complicações cardiovasculares, estudos recentes demonstraram uma relação entre o diabetes, a exposição à insulina e o risco de câncer (HITRON et al., 2012).

O diabetes mellitus é um transtorno metabólico crônico, que tem como características a hiperglicemia, ou seja, níveis elevados de glicose no sangue, e distúrbios no metabolismo de

carboidratos, proteínas e gorduras, causados pela ineficiência na secreção e/ou ação da insulina (BRASIL, 2013).

A farmacoterapia antidiabética pode influenciar a exposição à insulina exógena e endógena, afetando potencialmente o desenvolvimento e crescimento do tumor. Estudos epidemiológicos têm demonstrado um maior risco de câncer para quem usa insulina glargina sobre a insulina regular humana. A insulina e os agentes secretores de insulina (ou seja, sulfonilureias) têm sido associados com um risco no aumentado de mortalidade relacionada ao câncer em todos os tipos de tumores, enquanto o uso de agentes não-insulino como metformina e tiazolidinedionas (TZDs) parecem ter pouco efeito sobre os resultados relacionados ao tumor (HITRON et al., 2012).

É importante ressaltar que a metformina, um agente hipoglicêmico oral de biguanidina, revoga a hiperinsulinemia em indivíduos com ou sem diabetes, e pode ser um agente promissor para o ganho terapêutico no câncer da próstata. Apoiando isto, a metformina tem demonstrado inibir a proliferação de linhas celulares de câncer da próstata *in vitro* (KEATING et al., 2014).

Compreender a associação entre diabetes e câncer de próstata tem sido sem dúvida dificultada pela raridade de sua co-ocorrência em estudos observacionais e subsequente falta de poder estatístico para analisar essa relação de forma adequada (BONOVAS; FILIOUSSI; TSANTES, 2004). No entanto, estudos mais recentes vêm abordando de maneira peculiar a relação do tratamento antidiabético, com ênfase no uso da metformina, em pacientes acometidos pelo câncer de próstata uma vez que a associação terapêutica parece promover benefícios à ambos os tratamentos.

Portanto, este trabalho teve como objetivo estudar a associação entre a metformina e o prognóstico de câncer de próstata.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação do uso da metformina no prognóstico da neoplasia prostática de pacientes diabéticos.

2.2 Objetivo específico

- Identificar a presença de diabetes nos pacientes com câncer de próstata;
- Identificar o uso da metformina nos pacientes com câncer de próstata e diabéticos;
- Investigar a influência da metformina sobre o grau/estadiamento do tumor prostático.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 O câncer de próstata

O câncer pode ser definido como uma massa anormal de tecido, cujo crescimento excede o dos tecidos normais e não está coordenado com esse crescimento, persistindo da mesma maneira excessiva após o término do estímulo que evocou a mudança. Esta doença caracteriza-se pelo crescimento descontrolado e disseminação de células anormais, que continuam a se reproduzir até que formem uma massa de tecido conhecida como tumor (MELO et al. 2010).

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer, em incidência, entre os homens no mundo e a quinta causa de mortalidade por tumores malignos entre os homens, à exceção do câncer de pele não melanoma. No Brasil, após o câncer de pele, o de próstata é o que apresenta maior incidência, sendo a quarta causa de morte por neoplasias nos homens. Para o ano de 2010, no país, estimou-se a incidência de 54 casos novos por 100 mil homens (AMORIM et al., 2011).

A próstata é uma glândula que só o sexo masculino possui e que se localiza na parte baixa do abdômen. É um órgão muito pequeno, tem a forma de maçã e se situa logo abaixo da bexiga e à frente do reto. A próstata envolve a porção inicial da uretra, tubo pelo qual a urina armazenada na bexiga é eliminada. Esta glândula produz parte do sêmen, líquido espesso que contém os espermatozoides, liberado durante o ato sexual (INCA, 2015).

Vale ressaltar que o principal fator de risco para a doença é a idade, portanto câncer de próstata é considerado um câncer da terceira idade, uma vez que cerca de três quartos dos casos ocorrem a partir dos 65 anos. A maioria dos tumores cresce de forma tão lenta que não chega a dar sinais durante a vida e nem a ameaçar a saúde do homem. O risco também é maior entre homens que tenham história familiar de câncer de próstata, especialmente quando os casos ocorrem antes dos 60 anos (INCA, 2014).

3.1.1 Rastreamento do câncer de próstata

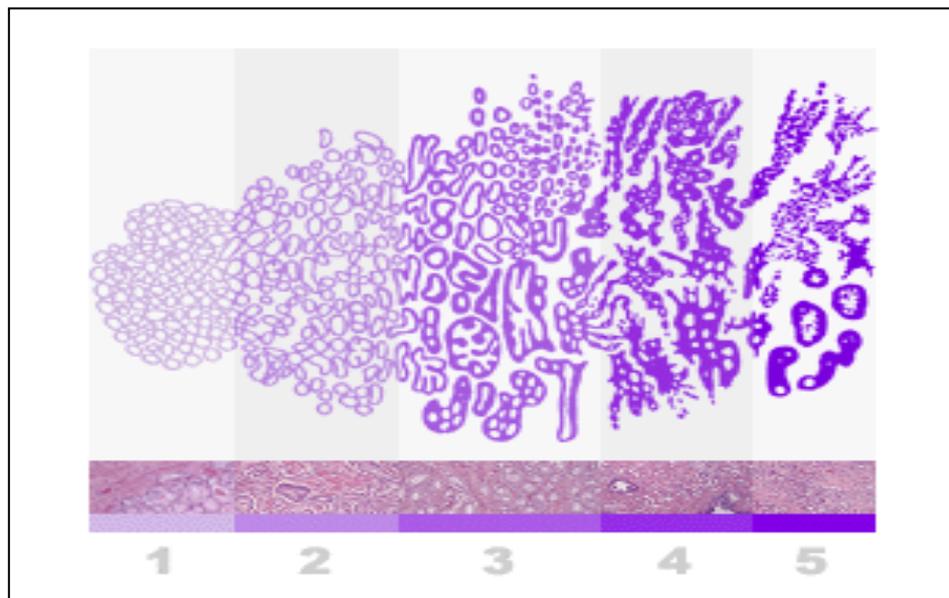
Um importante marcador bioquímico para a avaliação prostática é o PSA, cujos valores aumentados sinalizam alterações teciduais, podendo estes ser derivados de tumores, mas também de outras patologias, como a hiperplasia benigna da próstata. Valores maiores que 4,0 ng/mL já indicam algum tipo de alteração. Porém, vale ressaltar que o PSA apenas

auxilia no diagnóstico, e de maneira nenhuma deve ser usado como substituto do exame de toque, visto que os dois métodos apresentam limitações: o toque não avalia a próstata em sua totalidade e o PSA pode apresentar resultados falsos-positivos e falsos-negativos (NASCIMENTO et al., 2013).

O teste PSA, criado no início da década de 1990, vem sendo amplamente utilizado desde então. Mensura a quantidade de PSA no sangue, a fim de identificar alterações prostáticas. O PSA é uma proteína produzida pela próstata, responsável pela liquefação do sêmen, permitindo que o esperma “nade” livremente. Doenças benignas e tumores malignos da próstata podem provocar o aumento dessa proteína no sangue. Contudo, os níveis de PSA tendem a aumentar com o avançar da idade (INCA, 2014). O Instituto do Câncer aborda o assunto acerca do PSA e explica que este circula no sangue em parte ligado a proteínas, e em parte livre no sangue. Ao primeiro componente é chamado de PSA complexado, ao segundo PSA livre. A soma dos dois corresponde ao PSA total, que é o valor determinado na análise de rotina. A relação entre o PSA livre e o PSA total fornece mais informação em relação ao maior ou menor risco da presença do câncer de próstata. Quanto menor essa relação, maior o risco de câncer.

O grau histológico é um dos fatores prognósticos mais importantes descritos na literatura, sendo o escore de Gleason um dos sistemas mais utilizados. Devido à heterogeneidade do adenocarcinoma prostático, o escore de Gleason é o resultado de um padrão primário, mais frequente, e de um secundário, sendo ambos graduados de 1 a 5 com base no padrão arquitetural da neoplasia (FIGURA 1).

FIGURA 1 – Sistema de pontuação de Gleason.



(Fonte: <http://www.psc.edu/science/wetzel.html>, 2015).

Segundo o sistema de pontuação de Gleason, uma pontuação de Gleason (variação: 2-10) é gerado pela soma dos dois graus de Gleason mais prevalentes (intervalo: 1-5). Os graus de Gleason são gerados com base na arquitetura histológica do tumor como originalmente definido por Donald Gleason em 1974 e refinada em 2005 pela Sociedade Internacional de Urologia Patologia (ESSER et al., 2013).

O escore 7 de Gleason é o mais comum e heterogêneo, sendo até mesmo considerado uma categoria prognóstica específica. Dentro do escore 7, o padrão primário 4 encontra-se associado a um maior tamanho tumoral e/ou à extensão neoplásica (maior valor de T na classificação TNM), quando comparado ao padrão histológico 3. Estudos demonstram que quanto maior o grau histológico, maior é o volume tumoral. Os padrões 1 e 2 de Gleason raramente apresentam um volume maior que 1 cm³, estando restritos a um lobo prostático, com ausência de invasão capsular. Já os padrões 4 e 5 de Gleason encontram-se associados a um volume tumoral maior, ou melhor, à presença de tumores comprometendo mais de 50% de um ou dos dois lobos prostáticos, ao comprometimento vascular, perineural e capsular, à invasão de vesículas seminais, à presença de margens comprometidas, e, também, à multifocalidade (CAMBRUZZ, et. al., 2010).

3.1.2 Tratamento

O tratamento do câncer de próstata abrange várias possibilidades terapêuticas, como radioterapia/braquiterapia, prostatectomia, bloqueio androgênico e até mesmo a conduta expectante em determinadas situações. Essas possibilidades terapêuticas deverão ser individualizadas para cada situação, considerando-se a clínica da doença, agressividade do tumor, comorbidades e expectativa de vida do paciente, e podem ser utilizadas em associação com o tratamento cirúrgico ou radioterápico para a doença localmente avançada e para os pacientes com doença metastática, priorizando-se o controle da doença pela estabilização do PSA e a qualidade de vida do paciente (CARDOSO, 2012).

O objetivo do tratamento do câncer da próstata avançado é de prolongar a sobrevida, prevenir ou retardar os sintomas associados à progressão da doença, melhorar e manter a qualidade de vida e reduzir a morbidade associada ao tratamento (CFF, 2013).

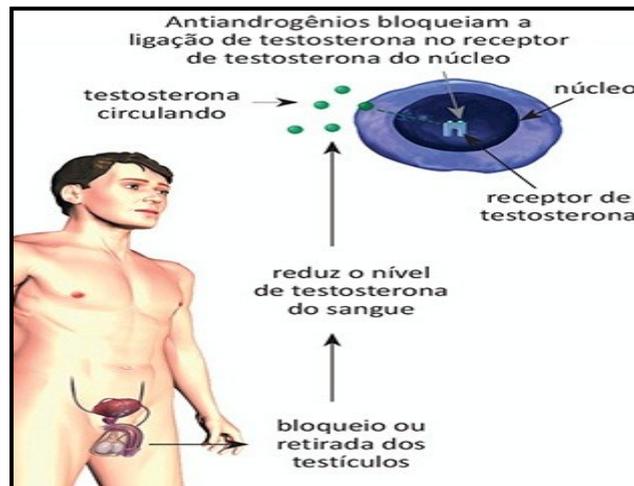
Homens que apresentam câncer de próstata metastático avançado, a terapia hormonal é quase universalmente aceita como conduta inicial de escolha e produz boas respostas na maioria dos pacientes. A supressão androgênica em homens com câncer da próstata avançado pode incluir o uso de fármaco antiandrogênico não esteroide (ex.: flutamida, nilutamida,

bicalutamida) em adição à castração (orquiectomia ou uso de agonista de gonadorrelina) ou um antiandrogênico esteroide (ciproterona) (CFF, 2013).

A testosterona, após penetrar na próstata é convertida pela AMPK em diidrotestosterona e liga-se a um receptor citoplasmático, formando um complexo que modula a transcrição nuclear e conseqüentemente toda a atividade celular. A orquiectomia é outra maneira de se inibir a atividade androgênica e é considerada um procedimento relativamente simples e com poucos riscos, porém é pouco utilizada em decorrência dos efeitos psicológicos no paciente (RIBEIRO et al, 2010).

O bloqueio androgênico (FIGURA 2) pode ser realizado por meio dos agonistas de hormônio liberador de gonadotrofina (GNRH), antiandrogênicos esteroidais e não esteroidais, estrógenos ou orquiectomia bilateral. Os agonistas de GNRH como leuprolide e goserrelina causam um bloqueio central na secreção de testosterona com conseqüente regulação negativa dos receptores na hipófise e menor secreção do hormônio luteinizante (LH). São medicamentos de longa duração usadas por meio de injeções de depósito (RIBEIRO et al, 2010).

FIGURA 2 – Bloqueio da testosterona.



(Fonte: [TTP://vencerocancer.com.br/tipos-de-tratamento/hormonioterapia/](http://vencerocancer.com.br/tipos-de-tratamento/hormonioterapia/), 2015).

Para Spratt et al. (2013) o tratamento do câncer de próstata torna-se complicado devido a terapia de privação de androgênio (ADT) produzir resistência à insulina, a qual pode estar envolvida no desenvolvimento do câncer de próstata resistente à castração (CRPC). Sendo assim, Keating et al. (2014) afirmam que a ADT para câncer de próstata está associada à diminuição da sensibilidade à insulina e aumento do risco de diabetes entre os homens não

diabéticos. E ainda diz haver poucos dados disponíveis sobre os efeitos da ADT sobre o controle de diabetes entre os homens com diabetes.

3.2 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus é um grupo de doenças metabólicas caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia), decorrentes de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. A insulina, hormônio produzido pelo pâncreas, tem o papel de controlar o nível de glicose no sangue, ajustando a produção e armazenamento de glicose (MASCARENHAS et al. 2011).

O reconhecimento da presença de glicose faz produzir um estímulo das células L do íleo que secretam as incretinas necessárias a fim de estimular as células betas do pâncreas na liberação de insulina para metabolizar a glicose absorvida. Paralelo a isso o cérebro é informado do aumento da glicemia e envia os sinais necessários para o pâncreas manter a secreção e liberação de insulina para a circulação geral facilitando a entrada da glicose nas células musculares e do fígado. E para o fígado armazenar a glicose circulante restante não necessária na forma de glicogênio (CABALLERO, 2012).

A classificação do DM varia de acordo com a sua etiologia, evolução clínica e tratamento, sendo: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional e diabetes associado a outras condições ou síndromes. Ainda há outro estágio denominado como pré-diabetes, onde existe o comprometimento da tolerância a glicose ou da glicose em jejum, dessa forma os níveis de glicose no sangue intercalam-se entre os considerados normais e aqueles que definem o diagnóstico de diabetes (OLIVEIRA; VENCIO, 2014).

Segundo Álvarez (2014) no DM tipo 1 as células se destroem, o que conduz a deficiência absoluta de insulina. Os primeiros sintomas clínicos geralmente aparecem em torno da puberdade, quando a função é perdida quase completamente e a terapia de insulina é necessária para o paciente sobreviver. A etiologia da destruição das células beta é geralmente autoimune, mas há casos que DM tipo 1 é idiopática, onde a medição de anticorpos são negativos. Assim Oliveira e Vencio (2014) explica que o DM tipo 1 idiopático se refere aos casos que não há evidência do processo imune, ou seja, não existe a presença dos marcadores de auto-imunidade contra as células beta, porém, essa forma é referente à minoria dos casos dessa doença.

O DM tipo 2 se apresenta em pacientes com diferentes graus de resistência à insulina, mas que também exista uma deficiência na produção de insulina que pode ou não ser

predominante. Para que aumente a glicemia ambos os fenômenos devem estar presentes em algum momento. Embora não existam marcadores clínicos que indiquem qual dos dois defeitos primários predomina em cada paciente, o excesso de peso sugere a presença de resistência à insulina e a perda de peso sugere uma redução progressiva na produção hormonal. Este tipo de diabetes é de prevalência nos adultos, mas a sua frequência é elevada em crianças e adolescentes obesos (ÁLVAREZ, 2014).

3.2.1 Tratamento

O tratamento do DM tem como principal objetivo normalizar os níveis de glicose no sangue e a atividade da insulina, para evitar as complicações vasculares e neuropáticas. Esse tratamento se compõe de terapia nutricional, exercício físico, monitoramento, terapia farmacológica e educação em saúde (SMELTZER; BARE, 2011). Em concordância a isso, ainda ressalta-se que “a terapia farmacológica torna-se essencial na ausência adequada de insulina secretada pelas células betas das ilhotas de Langerhans, atuando na diminuição dos níveis de glicemia. A terapia medicamentosa é dividida em agentes hipoglicemiantes orais e insulino-terapia”.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2014), quando o paciente apresentar diabetes ou aqueles com intolerância a carboidratos que não conseguiram melhorar com mudança de estilo de vida, o tratamento de escolha que deve ser indicado é a metformina.

Os hipoglicemiantes orais atuam sobre as células β pancreáticas por ligação aos receptores de trifosfato de adenosina (ATP) localizados na membrana de plasmática. Assim, a saída de potássio é inibida, a despolarização celular é induzida, os canais de cálcio dependentes de voltagem se abrem, o cálcio entra na célula e a liberação de insulina é fornecida. O efeito deste processo é o de aumentar a capacidade de resposta da célula beta à glicose. Sendo assim, as SU só são úteis em pacientes que conservem algumas das suas funções das células betas, pois estes fármacos podem ter algum efeito extra pancreático, com pouca importância clínica, como, por exemplo, seria aumentar a sensibilidade dos tecidos à insulina (I curso de actualización en diabetes mellitus. Sociedade Venezuelana de Endocrinologia e Metabolismo, 2010).

3.3 A metformina

A metformina é uma das drogas antidiabéticas orais mais comumente prescritas no mundo e deve manter essa posição apesar de inúmeros antidiabéticos orais que vêm sendo introduzidos no tratamento do DM2. É um derivado da guanidina, o composto ativo hipoglicemiante da *Galega officinalis*. O uso das guanidinas e de seus derivados (fenformina, buformina e metformina) como agentes terapêuticos para DM data do início do século passado. Apesar da longa história e de décadas de sucesso no uso clínico da metformina como tratamento para DM2, seu mecanismo de ação permanece um enigma. No entanto existem fortes evidências bioquímicas de que a ativação da 5'adenosina-monofosfato ativada proteína quinase (AMPK) seja o mecanismo principal pelo qual a metformina produz seus efeitos metabólicos benéficos. No contexto não farmacológico, a ativação da AMPK ocorre em resposta ao exercício, uma atividade conhecida por ter impacto positivo para pacientes com DM2 (SANTOMAURO JUNIOR et al., 2008).

A Direção Geral de Saúde (DGS) preconiza a metformina como o fármaco de primeira linha, salvo intolerância ou contraindicação, seguindo-se as sulfonilureias. O início da insulino terapia tem vindo a ser recomendado cada vez mais precocemente, devendo ser considerado em diabéticos com hiperglicemias marcadamente sintomáticas e/ou elevadas (300-350 mg/dl), concentração de hemoglobina glicada (HbA1c) maior que 10%, como terapia dupla se a HbA1c for superior a 9% ou como terapia tripla se o objetivo glicêmico exigir uma redução de HbA1c superior a 1% (CARDOSO, 2014).

Ainda de acordo com a Sociedade Venezuelana de Endocrinologia e Metabolismo (2010) estudos pioneiros na década de 70 mostraram eficácia antihiperglicêmica da metformina em monoterapia comparada a outro antidiabético oral, que corresponde a uma diminuição de 12% dos níveis de hemoglobina glicada equivalente ao que produzem as sulfonilureias.

A experiência profissional com o uso da metformina mostra que esse medicamento é muito eficaz em reduzir a glicemia plasmática e a hemoglobina glicada nos pacientes com DM2. Essa efetividade clínica pode ser comprovada pelos resultados do estudo do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). A redução da glicemia deve-se principalmente às suas ações hepáticas e musculares que apresentam efeito sensibilizador da insulina. No hepatócito, provoca inibição da gliconeogênese e da glicogenólise e estimulação da glicogênese, enquanto nos tecidos periféricos insulino dependentes, principalmente na musculatura esquelética, aumenta a captação de glicose provocando rápida redução da glicemia plasmática (SANTOMAURO JUNIOR et al., 2008).

3.4 O câncer e o tratamento antidiabético

Há uma clara evidência de uma associação entre diabetes e câncer. Os dados sugerem que há um aumento da frequência de diabetes em sobreviventes de câncer, e que o uso de metformina reduz o risco de câncer, por diminuir a resistência à insulina e assim associada a um menor risco de câncer, seu uso deve ser incentivado nas populações idosas diabéticas (ONITILO et al., 2013).

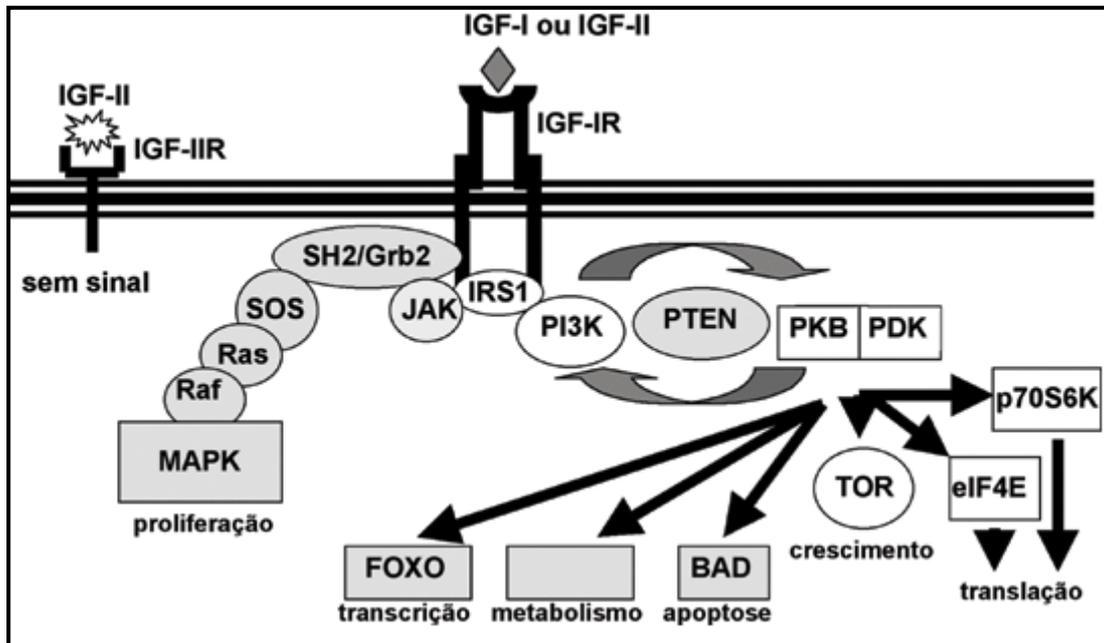
Dados epidemiológicos extensos sugerem papéis importantes de DM2 na carcinogênese. No entanto, uma exceção a esta tendência geral é visto no câncer de próstata. Além do impacto sobre os níveis circulantes de insulina, alguns medicamentos antidiabéticos pode ter efeitos anti-tumorais diretos. A metformina ativa AMPK e diminui a sinalização através do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). Em um estudo de coorte de base populacional, os pacientes diabéticos tratados com sulfonilureias e / ou insulina eram mais propensos a morrer de câncer do que os pacientes tratados com metformina (HE et al., 2011).

Os baixos níveis séricos de testosterona são preditores de desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes em homens. Esses achados foram confirmados por estudos intervencionistas que demonstraram melhora da sensibilidade à insulina com reposição de testosterona. Agonistas de GnRH também demonstraram aumento de 26% nos níveis de insulina basal sem alteração nos níveis de glicose. No entanto, um estudo com seguimento por tempo mais prolongado (pelo menos 12 meses) demonstrou prevalência maior de glicemia de jejum alterada em pacientes submetidos a bloqueio. Isso confirma que, apesar da manutenção da homeostase inicial da glicemia à custa de maior secreção de insulina, a longo prazo, o paciente tende a apresentar elevações de glicemia de forma significativa (CARDOSO, 2012).

É importante ressaltar que a metformina tem demonstrado inibir o crescimento *in vitro* de linhagens de células de próstata através da ativação da AMPK e mTOR inibição e que as tiazolidinedionas também têm demonstrado ter atividade antitumoral *in vitro* independente (HITRON et al., 2012). Sendo assim, a ação da metformina é parcialmente mediada pela ativação de AMPK, resultando na regulação diminuída das vias TOR e IGF1 / AKT para reduzir os processos consumidores de energia (CABREIRO et al., 2013).

IGF-1R é um receptor tirosina-quinase de tipo 2, expresso em ambos os tecidos normais, bem como as linhas celulares de câncer, incluindo numerosas do câncer da próstata. Quando estimuladas pela insulina ou IGF, IGF-1R ativa vias mitogênica e anti-apoptóticos como PI3K / AKT e RAS / RAF / MAPK causando crescimento celular aberrante subsequente (HITRON et al., 2012). (FIGURA 3).

FIGURA 3 – Representação simplificada dos componentes intracelulares do sistema de IGF e suas ações.



(Fonte: www.lookfordiagnosis.com, 2015).

Assim, a insulina e sinalização IGF-1R serve como um importante motor do crescimento do câncer de próstata e de invasão. O aumento da expressão dos níveis de IGF-1R está associado com o aumento dos níveis de PSA e os valores mais elevados da escala de Gleason, sendo que ambos indicam aumento da agressividade e pior prognóstico. Além disso, o antagonismo IGF-1R tem sido mostrado para ser associado com a diminuição do crescimento androgênio dependente e independente (HITRON et al., 2012).

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Desenho do Estudo

Estudo transversal desenvolvido no Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande – PB, no período de maio de 2014 a março de 2015. O Hospital da FAP é um hospital geral, que dispõe de 176 leitos e destes 93 são destinados aos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), residentes tanto em Campina Grande como em outros municípios circunvizinhos, e é considerado um centro de alta complexidade em Oncologia.

4.2 População e Amostra

A população amostral desse estudo foi composta por pacientes portadores de câncer de próstata e com diabetes, atendidos e/ou internados no Hospital da FAP.

4.3 Instrumentos de Coleta de Dados

Como instrumento para coleta de dados foi utilizado um formulário (Apêndice B) para registro de dados socioeconômicos e clínicos, o qual foi preenchido por meio de entrevista com o paciente, a fim de registrar os dados pessoais e, também, o uso de medicamentos hipoglêmicos.

4.4 Procedimentos de Coleta de Dados

Foram avaliadas variáveis demográficas e socioeconômicas tais como, idade, renda, escolaridade, presença de diabetes mellitus, uso de metformina e grau/estadiamento do tumor prostático.

Para historiar os dados clínicos, tal como grau/estadiamento do tumor prostático, foi realizada busca direta nos prontuários médicos de cada paciente envolvido.

Para o estadiamento do tumor foi usada a classificação clínica segundo o INCA:

QUADRO 1 – Classificação clínica do estadiamento do tumor.

Estádio	
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem;
T2	Tumor confinado à próstata;
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática;
T4	Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, ou parede pélvica.

(Fonte: INCA - <http://www1.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf>)

Os resultados do estudo foram digitados em banco de dados eletrônico e após a análise de consistência e limpeza do banco, foi realizado inicialmente um estudo descritivo para a caracterização da população estudada.

4.5 Considerações Éticas

O projeto desenvolvido foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Estadual da Paraíba o qual foi posteriormente aprovado. Do ponto de vista normativo, a pesquisa segue as normas propostas pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) envolvendo pesquisa em seres humanos.

O projeto é de baixo risco e os benefícios suplanta o eventual desconforto de responder a formulários.

Após explicações sobre o objetivo e metodologia do estudo, os participantes ou seus responsáveis assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), elaborado em linguagem compatível. Foi garantido aos participantes: liberdade de não participar da pesquisa ou dela desistir, privacidade, confidencialidade e anonimato.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram estudados 92 pacientes portadores de câncer de próstata com idade entre 45 - 86 anos (Tabela 1). A literatura aponta que este câncer é raro antes dos 50 anos, todavia o número de novos casos aumenta progressivamente com a idade, atingindo quase 50% dos indivíduos com 80 anos e, aproximadamente, 100% dos homens com 100 anos. Entretanto, um em cada seis homens, com idade de 45 anos pode desenvolver este tipo de câncer sem, nem sequer, saber que está acometido por tal patologia (PEREIRA JUNIOR; BRITO; OLIVEIRA, 2011).

TABELA 1 – Percentuais das variáveis de idade e perfil socioeconômico.

Variável	n	Percentual (%)
Idade (anos)		
45 – 50	02	2,17%
51 – 56	03	3,26%
57 – 62	07	7,61%
63 – 68	23	25,0%
69 – 74	26	28,26%
75 – 80	18	19,57%
81 – 86	13	14,13%
Escolaridade		
Alfabetizado	65	70,7%
Não alfabetizado	27	29,3%
Renda Familiar		
> 1 salário	39	42,6%
1 a 2 salários	53	57,4%
Total	92	100,0%

(Fonte: Dados da pesquisa)

O nível de escolaridade dos pacientes entrevistados não ultrapassou do fundamental II. Para Migowski e Silva (2010), o pior prognóstico de pacientes com menor nível socioeconômico pode indicar uma maior dificuldade de acesso à serviços de saúde.

A renda familiar é um fator de contribuição na promoção da neoplasia prostática, o que de acordo com Paiva; Motta; Griep (2010), barreiras como o custo dificultam o acesso aos serviços de saúde e até mesmo fatores culturais podem determinar práticas mais ou menos favoráveis de saúde. Além destes, diversos fatores podem ainda motivar ou favorecer a disposição para determinadas práticas em saúde. E ainda, associa a falta de informação sobre a prevenção ou sobre o tratamento de câncer de próstata a baixos níveis de escolaridade e aponta que a desinformação atinge em maior intensidade a população masculina com menor nível de escolaridade e poder socioeconômico.

Na Tabela 2 é observado que a maioria dos pacientes 76 (82,6%) com câncer de próstata não apresentaram diabetes. O diabetes é uma doença de grande importância no desenvolvimento de neoplasias, no entanto, um estudo realizado por He et al. (2011) afirma que uma exceção a esta tendência geral é observado no câncer de próstata. A incidência desta neoplasia muito importante no sexo masculino é inversamente associada com o DM2.

TABELA 2 – Percentual de variável clínica diabetes.

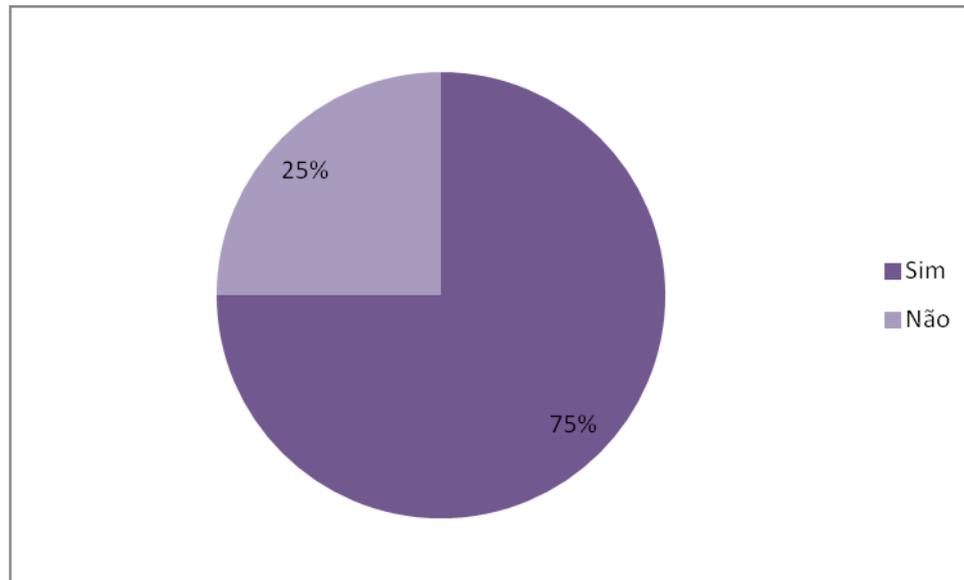
Diabetes	n	Percentual %
Sim	16	17,39%
Não	76	82,61%
Total	92	100,0%

(Fonte: Dados da pesquisa)

A suscetibilidade genética para DM2 pode estar associado a um risco reduzido de câncer de próstata. Para Allott et al. (2013) o diabetes está associado de 14% a 21% na diminuição da incidência geral do câncer de próstata, e análises de subgrupos têm demonstrado uma associação temporal entre diabetes e diminuição do risco de câncer de próstata, com efeito protetor significativo visto apenas em homens portadores de diabetes há mais de cinco anos.

Dos 16 pacientes diabéticos, observou-se que 12 (75,0%) faziam uso da metformina. Os demais 4 (25,0%) deixaram de utilizar a metformina, pois afirmaram ter parado o tratamento antidiabético por ordens médicas pelo fato de apresentarem níveis normais da glicemia durante o tratamento antineoplásico (FIGURA 4).

FIGURA 4 – Percentual de pacientes em tratamento com metformina.



(Fonte: Dados da pesquisa)

A Tabela 3 mostra o grau/estadiamento do tumor dos pacientes diabéticos, onde é observado que 11 (68,75%) pacientes apresentam estadiamento T2. Dados apresentados no estudo de Hitron et al. (2012) mostram que o uso de metformina diminui a probabilidade de tumores de alto grau e diminuição do risco de progressão da doença, enquanto sulfonilurías e alta dose de insulina tendem a aumentar a probabilidade de tumores de alto grau e o risco de progressão do tumor em comparação aos não diabéticos.

TABELA 3 – Apresentação do grau/estadiamento da doença prostática nos pacientes diabéticos VS uso de metformina.

Variável	n	Metformina	Percentual (%)
Grau/Estadiamento do CaP			
T1	01	Sim	6,25%
T2	11	Sim	68,75%
T3	01	Não	6,25%
T4	03	Não	18,75%
Total	16		100,0%

(Fonte: Dados da pesquisa)

O estadiamento do câncer de próstata é baseado nos resultados da biópsia, incluindo a graduação de Gleason, nível do PSA e quaisquer outros exames de laboratório ou de imagem

que foram realizados. Segundo Magnabosco (2014) a presença de nódulo prostático palpável classifica o tumor no estadio T2, enquanto na ausência deste o tumor é classificado como T1. Quando os limites da próstata não são nítidos ou a glândula não apresenta mobilidade ao toque, pode-se inferir um estadiamento T3, e a presença de massa extensa, endurecida e fixa pode sugerir um tumor T4.

Para fins de decisão terapêutica, os tumores prostáticos também podem ser divididos em: localizados (restritos à próstata) – T1 e T2, localmente avançados (com invasão dos tecidos adjacentes) – T3 e T4, e metastáticos – T4 (MAGNABOSCO, 2014).

O diabetes aumenta o risco de malignidade do câncer em comparação aos pacientes não diabéticos. O crescimento da maioria dos cânceres é influenciado pela insulina - eixo de IGF-1 de sinalização. É importante ressaltar que, quando a metformina está presente na terapia de doentes diabéticos, este risco pode ser diminuído, um efeito que pode ser secundário aos seus efeitos clínicos sobre a sensibilidade à insulina e hiperinsulinemia, mas pode também ser devido a uma ação direta de metformina sobre a AMPK via de sinalização (GERALDINE et al. 2012).

Portanto, a metformina possui uma série de atividades celulares adicionais com potencial atividade antineoplásica, incluindo a ativação da via AMP quinase. Desta forma, a metformina tem mostrado ativar a AMPK por AMP em linhas de células PC3. A AMPK ganhou atenção por seus efeitos de redução da proliferação celular e a síntese de proteínas, juntamente com a inibição de mTOR. As vias precisas que podem estar envolvidas com a metformina e a sua potencial atividade antitumoral ainda não foram definidas e pode envolver mais do que um mecanismo (WRIGHT; STANFORD, 2009).

6 CONCLUSÃO

O baixo nível de escolaridade e baixa renda instituem uma barreira para o acesso ao conhecimento da patologia em questão, tornando-se fatores descritivos na promoção desta neoplasia.

Considerando os resultados deste estudo, os pacientes com câncer de próstata e portadores de diabetes mellitus tratados com metformina, apresentaram um melhor resultado frente ao tratamento antineoplásico. Uma vez que a metformina parece apresentar um menor risco na associação com este tratamento e, de certa forma, diminuindo a malignidade da doença neoplásica.

Os resultados obtidos demonstraram que a utilização da metformina na terapia antidiabética pode alterar o desenvolvimento de tumores da próstata, uma vez que o grau/estadiamento do tumor em pacientes diabéticos se apresentou numa menor progressão.

No entanto, pelo fato da escassez de estudos científicos mais específicos sobre a ação da metformina e seu possível efeito antitumoral, ainda há relatos conflitantes acerca do assunto abordado. Desta maneira, é de fundamental importância a realização de estudos mais aprofundados nesta área, tendo em vista mecanismos claros e diretos do possível efeito da metformina sobre o grau do tumor prostático.

Ainda, ressalta-se a importância do acompanhamento clínico do profissional farmacêutico durante o tratamento farmacoterápico do câncer de próstata, a fim de monitorar o prognóstico da doença em situações sinérgicas com o uso de outras classes medicamentosas, como é o caso da metformina.

REFERÊNCIAS

- I curso de actualización en diabetes mellitus. **Rev. Venez. Endocrinol. Metab.**, Mérida, v. 8, n. 3, dez. 2010 .
- AMORIM, V. M. S. L. et al. Fatores associados à realização dos exames de rastreamento para o câncer de próstata: um estudo de base populacional. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 27, no 2, p. 347-356, fev. 2011.
- ALLOTT, E. H. et al. Metformin does not affect risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy: results from the SEARCH database. **Prostate Cancer Prostatic Dis.** v. 16, no 4: 10.1038/pcan.2013.48. Dez. 2013.
- ALVAREZ, E. E. L. Algunas consideraciones sobre la diabetes Mellitus. **CCM**, Holguín, vol.18, no.1, mar. 2014.
- BONOVAS, S.; FILIOUSSI, K.; TSANTES, A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. **Diabetologia**. 47, p. 1071–1078. 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **CÂNCER DE PRÓSTATA**. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>> [Acesso em: 23/03/2015].
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Informativo: Detecção Precoce. Boletim. Ano 5, n. 2. 2014. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Informativo_Deteccao_Preceo_2_agosto_2014.pdf> [Acesso em: 23/03/2015].
- BRASIL. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Endocrinologia, Ovários Policísticos. 2014. Disponível em: <<http://www.blog.endocrinologia.org.br/>> [Acesso em: 12/05/2015].
- CABALLERO, M. G. Is diabetes a surgical disease?. **Nutr Hosp.** v. 27, no 5, p. 1373-1374. 2012.
- CABREIRO, F. et al. Metformin Retards Aging in *C. elegans* by Altering Microbial Folate and Methionine Metabolism. **Cell**. v. 153, no 1, p. 228–239. 28 Mar 2013.
- CARDOSO, P. O. Bloqueio Androgênico no Câncer de Próstata como Causa de Síndrome Metabólica e Fator de Risco para Doença Arterial Coronária. **Tese de doutorado**. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo na Área de Cardiologia, 2012.
- CARDOSO, V. Regimes terapêuticos e controlo glicémico nos diabéticos tipo 2 de uma unidade de saúde familiar. **Rev.Port. Endocrinol, Diabetes Metab.** v. 9, n. 2, p. 129–135. 2014.

CAMBRUZZI, E. et al. Relação entre escore de Gleason e fatores prognósticos no adenocarcinoma acinar de próstata. **J Bras Patol Med Lab.** v. 46, n. 1, p. 61-68, fevereiro 2010.

CFF. BOLETIM FARMACOTERAPÊUTICA. *Abiraterona (Zytiga®, Janssen-Cilag) para pacientes com câncer da próstata metastático resistente à castração.* Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – Cebrim/CFF • ISSN 1413-9626 | Ano XVII - n. 01 - jan-fev-mar/2013.

ESSER, A. K. et al. Loss of LARGE2 Disrupts Functional Glycosylation of α Dystroglycan in Prostate Cancer. **J Biol Chem.** v. 288, n 4, p. 2132–2142. 25 Jan. 2013.

GERALDINE, N. et al. Relation between diabetes, metformin treatment and the occurrence of malignancies in a Belgian primary care setting. **Diabetes Research and Clinical Practice.** 97, p. 331 – 336. 2012

HITRON, A. et al. The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer. **Cancer Epidemiology.** 36, p. 243–250. 2012.

HE, X.X. et al. Thiazolidinediones and metformin associated with improved survival of diabetic prostate cancer patients. **Ann Oncol.** v. 22, n 12, p. 2640–2645. Dez. 2011.

KEATING, N. L. et al. Androgen-deprivation Therapy and Diabetes Control Among Diabetic Men with Prostate Cancer. **EUROPEAN UROLOGY.** 65, p. 816 – 824. 2014.

MASCARENHAS, N. B. et al. da. Sistematização da Assistência de Enfermagem ao portador de Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal Crônica. **Rev Bras Enferm,** Brasília. v. 64, no 1, p. 203-8. 2011 jan-fev.

MAGNABOSCO, W. J. Câncer de próstata – diagnóstico e estadiamento. **Rev. Onco&.** 2014. Disponível em: <<http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2014/01/prostata.pdf>> [Acesso em: 12/05/2015].

MELO, B. P. et al. Capacidade funcional e composição corporal em portadores de câncer. **Fit Perf J.** v. 9, n. 2, p. 19-26. 2010 abr-jun.

MIGOWSKI, A.; SILVA G. A. e. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. **Rev Saúde Pública.** v. 44, n. 2, p. 344-52. 2010.

NASCIMENTO, F. et al. A influência da composição corporal e idade no perfil hepático e prostático de homens do município de Flores da Cunha/RS. **Ciência em Movimento – Biociências e Saúde,** v. 15, n. 30, p 9-16, 2013.

OLIVEIRA, J. E. P. de; VENCIO, S. [org.]. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes:** 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

ONITILLO, A. A. et al. Breast and Prostate Cancer Survivors in a Diabetic Cohort: Results from the Living With Diabetes Study. **Clin Med Res.** v. 11, n. 4, p. 210–218, dez. 2013.

PAIVA, E. P. de; MOTTA, M. C. S. da; GRIEP, R. H. Conhecimentos, atitudes e práticas acerca da detecção do câncer de próstata. **Acta Paul Enferm**, v. 23, n. 1, p. 88-93, 2010.

PEREIRA JÚNIOR, R. de M.; BRITO, R. S. de; OLIVEIRA, E. M. F. de. Integralidade no cuidado da enfermagem ao homem pela educação em saúde no enfrentamento do câncer de próstata. 2011. **Rev. Enfermagem UFPE** (on line), v. 5, n. 5, p. 1230-236, 2011.

PORTUGAL. Instituto da Próstata e Incontinência Urinária Castilho. O PSA LIVRE. RELAÇÃO ENTRE O PSA LIVRE E O PSA TOTAL. Lisboa/Évora, 2015. Disponível em: <<http://institutodaprostata.com/o-psa/o-psa-livre-relacao-entre-o-psa-livre-e-o-psa-total/>> [Acesso em: 14/05/15].

RIBEIRO, A. F. et al. Riscos Cardiovasculares do Bloqueio Androgênico. **Arq Bras Cardiol.**, v. 95, n. 3, p. 412-415. 2010.

RHODEN, E. L.; AVERBECK, M. A. Câncer de próstata localizado. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 54, n. 1, p. 92-99, jan.-mar. 2010.

SANTOMAURO JÚNIOR, A. C. et al. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 1, Feb. 2008.

SMELTZER; S.C; BARE, B.G. **Brunner & Suddarth**: Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SPRATT, D. E. et al. Metformin and Prostate Cancer: Reduced Development of Castration-resistant Disease and Prostate Cancer Mortality. **EUROPEAN UROLOGY**. 63, p. 709-716, 2013.

WRIGHT, J. L.; STANFORD, J. L. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a populationbased case-control study. **Cancer Causes Control.**, v. 20, n. 9, p. 1617-1622, nov. 2009.

APÊNDICE

Apêndice A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA

“AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA E FARMACOTERAPÊUTICA EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA”

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: Avaliação hematológica e farmacoterapêutica em pacientes portadores de câncer de próstata.

O câncer de próstata caracteriza-se pelo crescimento exagerado da próstata, com consequente diminuição do calibre e intensidade do jato urinário, sendo considerada uma das principais causas de doença e morte no mundo. Influências genéticas, história sexual, exposição à patógenos, substâncias químicas industriais, urbanização, hábitos alimentares, metabolismo hormonal, além da idade e do estilo de vida, são fatores postulados na promoção e início da doença.

Pesquisadores do grupo de estudo da Universidade Estadual da Paraíba vêm estudando pacientes portadores de câncer de próstata internados no hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) do município de Campina Grande-PB. O estudo teve início em Agosto de 2013 e teve como objetivo avaliar o perfil hematológico e farmacoterapêutico destes pacientes. Estudos observaram uma prevalência de 75% a 78% de anemia em pacientes portadores de câncer de próstata, em tratamento hormonal, e cerca de 30% a 50% em pacientes com câncer de próstata metastático, esta ocorrência de anemia pode estar associada a fatores próprios da doença bem como ao tratamento utilizado. Por isso a importância da continuidade do estudo bem como o acompanhamento farmacoterapêuticos do paciente.

Objetivo da pesquisa: avaliar o perfil hematológico e farmacoterapêutico em pacientes portadores de câncer de próstata, estudando o perfil socioeconômico e verificando a ocorrência de anemia associada à presença de metástase, tipo e tempo de tratamento, classificando os medicamentos utilizados e detectando a ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas.

Procedimentos: Na primeira consulta será preenchido um formulário com dados pessoais, socioeconômicos, antecedentes familiares e hábitos de vida (etilismo, tabagismo, prática de atividade física) e também variáveis farmacoterapêuticas (ocorrência de reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas). Neste mesmo momento será realizada a coleta de sangue para as análises bioquímicas (hemoglobina e hematócrito) após autorização do médico responsável pelo paciente e as amostras de sangue serão encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). Existe apenas um desconforto mínimo na coleta de sangue o que justifica pela importância da detecção da anemia. Uma vez detectado alguma alteração em seus exames o paciente continuará sendo acompanhado e tratado em serviço especializado.

O paciente e seus responsáveis serão esclarecidos (as) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. O paciente será livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perdas de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, complementares e da pesquisa serão enviados para o paciente e permanecerão confidenciais. Seu nome ou material que indique a sua participação não será liberado sem sua permissão. O paciente não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada.

A participação no estudo não acarretará custos para o paciente e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE

Eu, _____
_____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A professora Dra Alessandra Teixeira Ramos certificou que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que os exames laboratoriais serão absorvidos pelo o orçamento da pesquisa. Declaro que concordo participar desse estudo. Recebi uma cópia deste consentimento livre esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

Nome do responsável	Assinatura / Impressão digital do responsável

Nome do pesquisador	Assinatura do pesquisador

Campina Grande, ____/____/____

Professora Dra. Alessandra Teixeira

CPF 62151517420

Apêndice B – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Formulário

Data do diagnóstico: ___/___/___

Data da entrevista: ___/___/___

DADOS PESSOAIS			
Nome:		Prontuário:	
Data de nascimento: ___/___/___	Idade:	Peso: _____ IMC _____	Altura:
PA:			
Circunferência abdominal:			
Tipo de Neoplasia:			
Estadiamento ao diagnóstico:		Estadiamento atual:	
Presença de metástase? (1) Sim (2) Não Se sim, Localização?			
Apresenta outro tipo de doença crônica? (1) Sim (2) Não Se sim, Qual?			
ANTECEDENTES FAMILIARES			
Parentes que apresentaram alguém tipo de câncer? (1) Pai Idade: _____ (2) Mãe Idade: _____ (3) Irmão(ã) Idade: _____ (4) Outro: _____ Idade: _____		Tipo de Câncer apresentado pelo parente: (1) CA de próstata (2) Outro: _____	
VARIÁVEIS LABORATORIAIS			
Glicemia: (1) Alterada (2) Normal		Valor: _____	Observação: _____
Uréia: (1) Alterada (2) Normal		Valor: _____	Observação: _____
Creatinina: (1) Alterada (2) Normal		Valor: _____	Observação: _____
Hemoglobina: (1) Alterada (2) Normal		Valor: _____	Observação: _____
Hematócrito: (1) Alterada (2) Normal		Valor: _____	Observação: _____
Presença de Anemia? (1) Não (2) Sim Se sim, qual o tipo? _____			
LIPIDOGRAMA			
Colesterol Total: (1) Alterada (2) Normal		Valor: _____	Observação: _____

