



MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA ANEMIA EM PACIENTES
PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA EM
GOIÂNIA - GOIÁS

AUGUSTO RIBEIRO GABRIEL

GOIÂNIA
2008



MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA ANEMIA EM PACIENTES
PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA EM
GOIÂNIA - GOIÁS**

AUGUSTO RIBEIRO GABRIEL

Orientador:

Prof. Dr. David Barqueti Jendiroba

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

GOIÂNIA
2008

G118p Gabriel, Augusto Ribeiro.

Perfil epidemiológico da anemia em pacientes portadores de câncer de próstata em Goiânia - Goiás / Augusto Ribeiro Gabriel. – 2008.

53 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Goiás, Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, 2008.

“Orientador: Prof. Dr. David Barqueti Jendiroba”.

1. Anemia – câncer de próstata – hormonioterapia – orquiectomia. 2. Câncer de próstata – anemia – quimioterapia. I. Título.

CDU: 616.155.194:616.65-006.6(817.3)(043.3)
616.65-006.6:616.155.194

AGRADECIMENTOS

Algumas pessoas foram de fundamental importância no desenvolvimento e na conclusão desta tese dando força e apoio nos momentos mais difíceis, com compreensão e muito amor, muitas vezes se privando da minha presença e estimulando a continuidade dos trabalhos.

Agradeço imensamente minha amada mulher Sandra, pois sem ela esta dissertação nem começaria. Ela foi a maior incentivadora para que eu desse esse importante passo em minha vida.

Agradeço meus amados filhos pela compreensão e estímulo que me mantiveram firmes neste propósito.

Agradeço à professora Josetti Parada pela sua disponibilidade e força nos momentos de maior aperto.

Agradeço meu orientador, professor David Jendiroba.

Agradeço a Deus.

RESUMO

Esta dissertação tem como base a influência dos fatores ambientais no desenvolvimento das doenças, principalmente do câncer de modo geral e mais especificamente do câncer de próstata e da anemia, e estuda a prevalência da anemia nos pacientes portadores do câncer de próstata, correlacionando a presença da anemia com o tratamento utilizado para o controle da doença, a presença de metástases e com o tempo de diagnóstico. Trata-se de um estudo analítico descritivo e retrospectivo, feito em corte transversal de todos os pacientes atendidos no ambulatório de oncologia clínica do HEMOLABOR, em Goiânia, Goiás, no período de agosto/2007 a abril/2008, que analisou dados referentes ao tempo, estágio da doença bem como o tratamento no momento da avaliação. Os resultados foram submetidos a tratamento estatístico utilizando-se das técnicas de Qui quadrado, Cálculo de Risco e Análise Multivariada, além do uso da estatística básica. Observou-se uma prevalência de anemia de 50% nestes pacientes e esta apresentou correlação com a presença de metástases, a doença em atividade e o uso de quimioterapia, além de uma fraca correlação com a orquiectomia e não se relacionou com o tempo do diagnóstico. Esses dados corroboram em parte com os dados da literatura, estando a prevalência menor que a esperada, provavelmente devido ao tipo de tratamento hormonioterápico utilizado.

Palavras Chave: Próstata; Câncer; Anemia; Hormonioterapia; Orquiectomia.

ABSTRACT

This paper is based on the environmental factors influence on disease development, especially cancer and, more specifically, prostate cancer and anemia and the prevalence of anemia in patients suffering from prostate cancer was studied, relating the presence of anemia with the applied treatment to control the disease, the presence of metastasis and the time since diagnosis. The present research is a retrospective and descriptive analytical study of a transverse section of all patients from HEMOLABOR clinical oncology outpatient service, situated in Goiânia, Goiás, from August/2007 to April/2008, in which data related to time, disease-stage and treatment at the time of evaluation was analyzed. The results were submitted to statistical treatment utilizing Chi-square Test, Risk Evaluation and Multivariate Analysis, and also basic statistics. The prevalence of anemia occurred in 50% of the patients and it was correlated to the presence of bone metastasis, the disease in activity and chemotherapy usage, in addition to a weak correlation with orchiectomy and no relation to time since diagnosis. The data collected partially validate the data from the literature, with a smaller than expected prevalence, which is probably related to the kind of hormonal treatment.

Key words: Prostate; Cancer; Anemia; Hormonal Therapy; Orchiectomy.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO.....	iii
ABSTRACT	iv
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	vii
1. INTRODUÇÃO	08
2. REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1. Fatores ambientais e câncer	10
2.2. Câncer de próstata.....	12
2.3. Anemia	20
2.4. Anemia e câncer de próstata.....	22
3. OBJETIVOS	29
3.1. Principal.....	29
3.2. Específicos.....	29
4. METODOLOGIA.....	30
4.1. Tipo de Estudo	30
4.2. População de Estudo e Amostra	30
4.3. Indicadores, Instrumentos, Técnicas, Valores de Referência e Pontos de Corte	31
4.4. Coleta e Tratamento dos Dados.....	31
5. RESULTADOS	33
6. DISCUSSÃO	38
7. CONCLUSÕES	42
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores relacionados à anemia do câncer da próstata.....	23
Tabela 2. Distribuição da população de estudo segundo faixas etárias	33
Tabela 3. Distribuição da população segundo o tempo decorrido após diagnóstico	34
Tabela 4. Distribuição da população segundo os níveis de PSA	35
Tabela 5. Distribuição da população segundo os níveis de hemoglobina.....	36

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Taxas de incidência e mortalidade para o câncer de próstata pelo mundo.....13
- Figura 2:** Risco estimado de câncer de próstata por raça e localidade.....15

1. INTRODUÇÃO

À exceção dos tumores de pele, o câncer de próstata e o de pulmão são os tumores sólidos mais comuns entre os homens. O câncer de próstata é o que apresenta maior prevalência em todo o mundo, independentemente do grau de desenvolvimento de cada país, afetando principalmente homens com idade superior a 60 anos. A estimativa para o Brasil aponta 49.530 novos casos em 2008. Em Goiás foram estimados 1.290 casos novos de câncer de próstata sendo 340 destes em Goiânia (INCA, 2008).

São muitas as variáveis relacionadas com a incidência, prevalência, morbidade e mortalidade no câncer de próstata. Citam-se a etnia (Montgomery *et al*, 2007; Robbins, 2007; Fukagai *et al*, 2006; Du *et al*, 2006; Paschoalin *et al*, 2003), hábitos de vida (Chen & Petrylak, 2005) e condições sócio-econômicas (Du *et al*, 2006; Tewari *et al*, 2005). Justifica-se, portanto, a preocupação com estudos epidemiológicos que identifiquem características ambientais na etiologia e no desenvolvimento da doença.

A anemia é caracterizada por valores de hemoglobina ou hematócrito inferiores a 95% do valor de referência para indivíduos classificados em idade, sexo e localização geográfica (Elghetany & Davey, 1996). Em Goiás os valores de referência adotados variam entre 14 e 18 g/dl para homens em idade adulta. Recentes achados epidemiológicos justificam a utilização de valores referenciais iguais para a população adulta masculina, independente da idade (Old Rikkert, 2006).

Estudos realizados nos EUA e países da Europa, Ásia e África mostram prevalência de 75 a 78% de anemia em pacientes portadores de

câncer de próstata, em tratamento hormonal, e de cerca de 30% a 50% em pacientes com câncer de próstata metastático (Nalesnik *et al*, 2004; Bland *et al*, 2004). A fisiopatogenia da anemia do câncer de próstata ainda é pouco conhecida, podendo estar ligada a fatores próprios da doença bem como ao tratamento utilizado. Estes dados apontam, portanto, para uma situação de importante impacto na saúde pública, uma vez que a anemia induz a maior morbidade e pior qualidade de vida para aqueles pacientes.

No Brasil pouco se publicou sobre anemia no câncer de próstata, não havendo estudos desenhados exclusivamente para este fim. É importante conhecer mais sobre o tema, já que ocorrem diferenças entre regiões, populações e raças. É possível, assim, conhecer o impacto da anemia nos pacientes portadores de câncer de próstata, estabelecendo base científica para criar rotinas mais eficazes de prevenção, seguimento e tratamento do problema. Não se dispõe de dados regionais sobre a freqüência, prevalência ou a correlação da anemia com outras variáveis no câncer de próstata na região (o tratamento utilizado, a presença de metástases ou o tempo de tratamento).

Sobre a premissa da importância de fatores ambientais na instalação e manutenção da doença, este estudo pretende conhecer o perfil epidemiológico da anemia em pacientes com câncer de próstata em tratamento em Goiânia, Goiás e correlacioná-lo com o tratamento utilizado nos pacientes, a presença de metástases ósseas e o tempo de tratamento, a fim de diminuir a morbidade e melhorar a qualidade de vida daqueles pacientes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Fatores ambientais e câncer

Os fatores ambientais estão intrinsecamente envolvidos na gênese, na manifestação, no desenvolvimento e na evolução das mais variadas doenças, entre as quais o câncer. Aspectos culturais influenciam hábitos de vida que se refletem como fatores de risco para o início e a evolução do câncer. Populações diferentes apresentam, por vezes, diferentes índices epidemiológicos para uma mesma doença neoplásica maligna. Embora os fatores genéticos expliquem em parte tais diferenças, não são os únicos responsáveis. Fatores ambientais como o efeito da localidade, os hábitos de vida e alimentares, são de igual importância na origem e no curso desses males.

Dentro de um mesmo país e numa população de mesma origem podem ocorrer diferenças. No Canadá foi realizado um levantamento através do *National Cancer Incidence Reporting System* e do *Canadian Cancer Registry*, onde se analisou a incidência e mortalidade em diversos tipos de câncer. Observou-se que variações geográficas influenciam fortemente a incidência e mortalidade em tumores de pulmão, cólon e reto, próstata e mama (Gaudette *et al*, 1998).

Estudo publicado por Ziegler *et al* (1993) mostra que mulheres asiáticas (chinesas e japonesas), que historicamente apresentam taxas de incidência de câncer de mama quatro a sete vezes menores que as mulheres norte-americanas, quando migravam para os EUA, tinham o risco aumentado através das gerações, aproximando-se do risco das norte-americanas.

Nos EUA e em alguns países da Europa, com o conhecimento dos males causados pelo cigarro e com as leis antitabaco, houve uma diminuição do hábito de fumar que ocasionou uma diminuição dos índices de mortalidade causada por câncer de pulmão. Em contraste, na Ásia o caminho é inverso, mantendo-se a tendência ao aumento das taxas de mortalidade. Nos últimos 20 anos houve um aumento de 4,5 vezes na mortalidade por câncer de pulmão na Coreia e um aumento de 1,27 vezes no Japão. Observa-se que as taxas de incidência e mortalidade nas mulheres são desproporcionalmente maiores do que se esperava com relação à prevalência do tabagismo na região do pacífico, na Ásia. Com uma taxa de tabagismo de 6 a 7% nas mulheres, elas são responsáveis por mais de um quarto dos casos de câncer de pulmão na Coreia. Este fato deixa entrever a importância de outros fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão como inalação de vapores do óleo de cozinha, cozinhar em locais fechados, queima de carvão para aquecimento, doença pulmonar prévia, tabagismo passivo e fatores genéticos (Mok, 2007).

O mesmo se vê em mulheres chinesas que residem no oeste dos EUA. Um levantamento realizado na Califórnia, entre mulheres com mais de 50 anos com diagnóstico de câncer de pulmão, no período de 1999 a 2001, constatou um risco quatro vezes maior de desenvolver o câncer de pulmão entre mulheres chinesas e duas vezes maior entre mulheres filipinas, comparado às mulheres brancas não hispânicas com o mesmo consumo de tabaco.

Não se observam diferenças em relação aos tumores de estômago e colorretal entre japoneses imigrantes ou nativos, sendo, porém, significativa a

diminuição da frequência desses tumores entre japoneses nascidos no Brasil (Iwasaki *et al*, 2004). Kaminene *et al* (1999) registraram o mesmo fato em relação ao câncer de estômago em um levantamento feito no oeste norte-americano, que mostrou incidência de três a seis vezes maior de câncer de estômago nos Japoneses residentes nos EUA do que nos americanos brancos, com marcada diferença para os japoneses nascidos no Japão. Além disso, japoneses nascidos nos EUA apresentavam uma incidência duas vezes maior que os japoneses estrangeiros e 60% maior que os norte-americanos brancos (Flood *et al*, 2000). Registra-se também maior taxa de mortalidade por tumores de estômago, fígado e colo uterino entre americanos asiáticos (chineses, indianos, japoneses, coreanos, filipinos e vietnamitas) do que nos brancos (Lauderdale & Huo, 2008).

Esses dados mostram a importância dos fatores ambientais associados às características genéticas das populações na história natural dos tumores malignos.

2.2. Câncer de próstata

O câncer de próstata é uma das mais importantes neoplasias malignas nos homens. Com uma incidência mundial de 25,3 por 100.000 é o segundo câncer mais comum no sexo masculino, apresentando taxa de mortalidade de 8,1 por 100.000 (Figura 1), afetando homens mais idosos, geralmente a partir da sexta década de vida (Nelen, 2007). A incidência do câncer de próstata varia bastante por todo o mundo, com os mais altos índices nos EUA e no Canadá (Quinn & Bab, 2002). Nos Estados Unidos da América foram estimados 218.890 casos novos de câncer de próstata para 2007 com 27.050

mortes (NCI, 2007). Um aumento gradual da incidência vem ocorrendo desde os anos 60 em todo o mundo, seja em países com altas taxas de incidência como os EUA como em países com taxas inferiores como é o caso da Índia (Quinn & Bab, 2002).

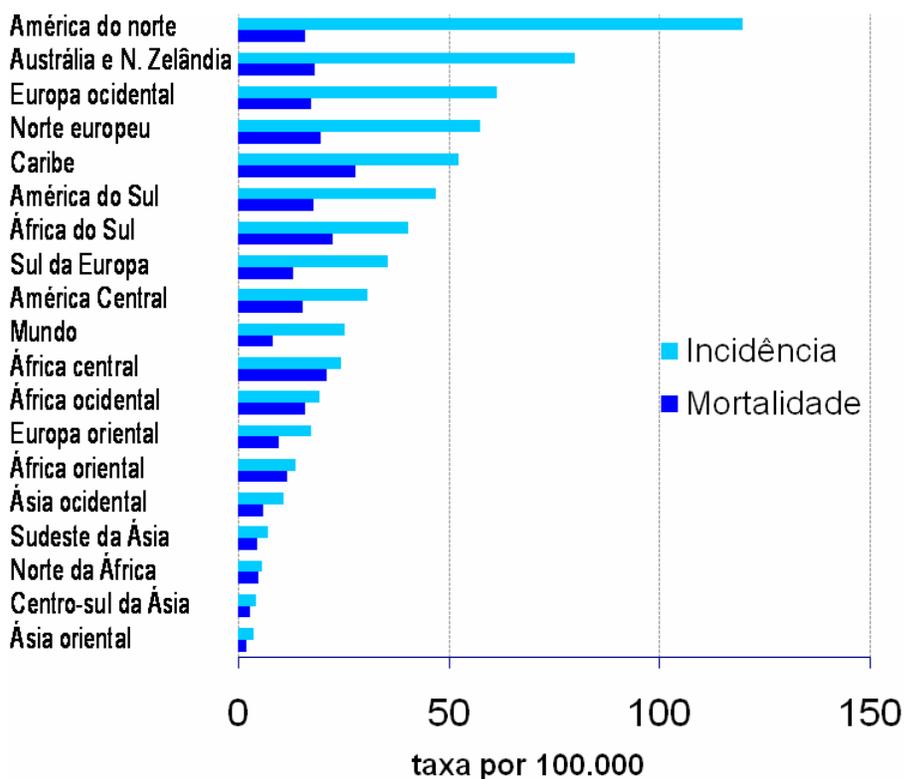


Figura 1. Taxas de incidência e mortalidade para o câncer de próstata pelo mundo (Adaptado de <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/mortality/>)

Em todas as regiões do Brasil o câncer de próstata é o tumor sólido mais comum entre os homens (descartados os tumores de pele não melanomas), com um risco estimado de 52 casos novos por 100.000 homens, com uma sobrevivência média em 5 anos de cerca de 41%. Na região Centro-Oeste o risco estimado anual do câncer de próstata é de cerca de 47 por

100.000 homens. Em Goiás foram estimados para 2008 cerca de 1290 casos novos de câncer de próstata sendo 340 destes em Goiânia (INCA, 2008).

A sobrevida do câncer de próstata vem aumentando mundialmente desde os anos 70, com ênfase no início dos anos 90, devido, em grande parte, ao aumento do diagnóstico precoce, responsável, também, pelo aumento das taxas de incidência (Quinn & Bab, 2002), inclusive nos países asiáticos (Pu *et al*, 2004). As taxas de sobrevida do câncer de próstata são sempre menores nos países europeus do que nos Estados Unidos, variando, entretanto, entre os diferentes países da Europa, favorecendo o Reino Unido (Quinn & Bab, 2002).

Os afro-descendentes apresentam incidência maior de câncer de próstata em comparação com outras raças, independentemente do país que se analisa. Um estudo de coorte, realizado durante cinco anos, comparou o desenvolvimento do câncer de próstata na população negra caribenha, negra africana e branca, apontando um risco de 166 por 100.000 para a população afro-descendente em geral, contra 56,4 por 100.000 para os de raça branca, concluindo que a raça negra tem um risco aumentado no Reino Unido, embora menor que na população negra norte-americana que é de 217,5 por 100.000, o que reflete uma interação do ambiente e da genética neste contexto (Yoav *et al*, 2007). (Figura 2)

No Brasil a prevalência do câncer de próstata é maior em negros e mulatos do que em brancos, conforme estudo realizado em Ribeirão Preto, em uma amostra de voluntários sabidamente afro-descendentes. Entre os portadores de câncer de próstata a proporção de alelos africanos é de 49% contra 31,7% nos não portadores da doença e a proporção de genes asiáticos

é de 0,5% nos portadores do câncer de próstata e de 9,2% nos não portadores, o que confirma o papel da raça nesta doença (Paschoalin *et al*, 2003).

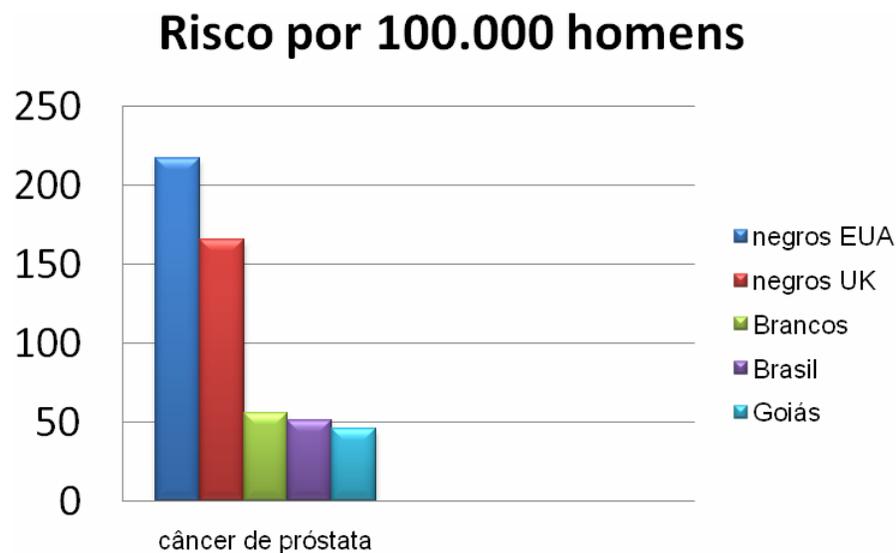


Figura 2. Risco estimado de câncer de próstata por raça e localidade

Os negros também apresentam evolução desfavorável ao câncer de próstata, apresentando piores taxas de sobrevivência independentemente do tratamento utilizado, seja definitivo ou paliativo, sendo a raça um fator prognóstico isolado (Evans *et al*, 2008). Da mesma forma os mecanismos de prevenção e a exposição ao tratamento sofrem influência da raça, o que afeta a evolução da doença. Os afro-descendentes, embora apresentem maior risco para o câncer de próstata que a população branca, estão expostos ao mesmo esquema de prevenção que os brancos nos EUA (Drake *et al*, 2008). Os negros e os hispânicos têm menor chance de receberem tratamentos definitivos que os brancos (Underwood *et al*, 2004; Gross, 2008). Outros fatores como região geográfica, faixa etária e estado civil também influenciam

a decisão sobre o tratamento (Copeland *et al*, 2005). O *Adventist Health Study-2*, realizado através de um questionário em 56.754 pessoas, mostrou que a prevalência do câncer de próstata em negros adventistas é 47% maior do que a prevalência do câncer de próstata nos brancos adventistas, embora seja menor que nos negros da população em geral (Montgomery *et al*, 2007).

O baixo nível sócio-econômico também está significativamente associado à diminuição da sobrevida em todos os homens com câncer de próstata, estando a população do quartil inferior com maior chance (31%) de morrer do câncer de próstata do que a população do quartil superior. Quando analisada a influência da raça e do nível de escolaridade observa-se que estes influenciam as taxas de mortalidade, estando os pacientes com menos de 12 anos de escolaridade com maior risco de morte, de forma mais evidente na população negra (Albano *et al*, 2007).

A dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA) é o exame de maior sensibilidade e de maior uso no câncer de próstata, por se tratar de uma proteína específica do tecido prostático, sendo utilizado mundialmente em todas as fases da doença, seja na prevenção, no diagnóstico ou no tratamento. Foram estudados homens com idade entre 55 e 75 anos, aparentemente sem outros fatores de risco e observou-se um risco duas vezes maior em negros do que em brancos de apresentar câncer de próstata de alto grau em todos os níveis de PSA (Reed *et al*, 2007). Estudando os níveis do PSA em uma população de homens iranianos com 40 anos ou mais, os autores concluíram que os valores de referência do PSA para esta população deveriam ser menores que os valores de referência para os

homens dos EUA e ligeiramente menores que os valores para os japoneses (Mehrabi *et al*, 2005).

A mortalidade por câncer em japoneses imigrantes em São Paulo ou descendentes diretos no Brasil, quando comparada à mortalidade por câncer em japoneses no Japão, tem sido bastante estudada. Iwasaki *et al* afirmam que em japoneses imigrantes ou nascidos no Brasil os tumores de próstata levam a maior mortalidade. Segundo aqueles autores, os descendentes se afastam paulatinamente dos padrões de mortalidade, sugerindo hipóteses de mudanças sócio-culturais e atuação de fatores de risco ambientais (Gotlieb, 1988). A incidência do câncer de próstata na população de descendentes de imigrantes asiáticos difere significativamente da população nascida nos países de origem, chegando a representar pouco mais da metade da incidência da população nascida nos EUA para a faixa etária de 45 a 69 anos e cerca de um quarto das taxas para os caucasianos norte-americanos para a mesma faixa etária, mostrando a importância do ambiente e dos fatores genéticos na gênese do câncer de próstata (Cook *et al*, 1999). Em comparação com a população branca apenas os sul-asiáticos e os vietnamitas apresentam melhores taxas de sobrevivência (Robbins *et al*, 2007). Os homens de origem japonesa também apresentaram melhor evolução em termos de sobrevivência específica e não específica ao câncer de próstata ($p=0,0036$ e $0,001$ respectivamente). A análise multivariada mostrou que a raça é um fator prognóstico significativamente relevante ($p=0,03$) (Fukagai *et al*, 2006).

A observação do aumento da incidência e prevalência do câncer no mundo, no último século, reforça a crença em que a industrialização e a urbanização, dentre outros fatores, estejam implicadas nesses resultados. A

mortalidade por câncer é maior nos países desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento. Também a migração das populações parece interferir nas diferenças de apresentação do problema, sugerindo aprofundamento nos estudos relacionados com o papel da nutrição no câncer (Garófalo *et al*, 2004).

O papel da nutrição no desenvolvimento, progressão e prevenção do câncer de próstata tem sido amplamente estudado. Em um estudo inglês, observou-se um aumento de risco associado à ingestão de ácidos graxos monoinsaturados e amido e um efeito protetor associado aos ácidos graxos poliinsaturados (Bidoli *et al*, 2005; Park *et al*, 2007). O mesmo foi observado em estudo brasileiro (Tobias-Machado *et al*, 2002). Ao contrário, o estudo EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition - EPIC*), baseado em questionários alimentares, falhou em demonstrar qualquer associação entre a ingestão de gorduras e o câncer de próstata (Crowe *et al*, 2008). Comprovou, entretanto, associação entre o alto consumo de laticínios e a maior incidência do câncer de próstata (Allen *et al*, 2008). O cálcio e a vitamina D têm um papel não muito claro na história natural do câncer de próstata. Entretanto, o consumo de laticínios como fonte de cálcio pode aumentar a incidência de câncer de próstata, provavelmente devido à supressão da vitamina D pelo cálcio (Tseng *et al*, 2005).

Clarke & Whittemore (2000), numa análise do *National Health and Nutrition Examination Survey*, demonstraram associação do sedentarismo com o câncer de próstata, significativamente mais forte nos afro-americanos e apenas sugerida nos caucasianos. Diferenças raciais são de importância também na influência da dieta no câncer de próstata. Populações negras e

brancas são influenciadas de formas diferentes pela dieta e os negros apresentam uma relação entre o consumo de carnes industrializadas e o aumento do risco de se desenvolver a doença, o que não foi evidenciado nos brancos (Rodriguez *et al*, 2006). O consumo de álcool é um fator de risco para várias doenças e dentre elas, vários tipos de câncer, porém esse consumo parece não influenciar significativamente o risco do câncer de próstata, como foi avaliado no EPIC em 142.607 homens (Rohrmann *et al*, 2008).

Outros fatores nutricionais são tidos como preventivos com relação ao câncer de próstata e vários estudos vêm sendo realizados na busca de se entender quais alimentos são de importância nesse sentido. Os ácidos graxos oriundos dos peixes, alimentos marinhos, vitaminas D, E e C, licopenos, selênio, chá verde e isoflavonóides parecem exercer efeito protetor (Fontana & Laur, 2000). Isto fica parcialmente claro quando analisados os índices de câncer de próstata dos países orientais que têm como hábito a dieta rica em vegetais e com baixo teor de gordura animal, comparados com a alta incidência do problema nos EUA (Fuganti *et al*, 2003). Existem fortes evidências de que a diminuição da ingestão calórica, a redução da gordura animal na alimentação e o aumento do consumo de fitoestrógenos, vitaminas D e E, selênio e licopeno podem reduzir a incidência do câncer de próstata (Schmitz-Drager *et al*, 2001; Cohen, 2002).

Além da raça e da dieta, fatores mais amplamente estudados, outros fatores como a localidade geográfica podem influenciar a incidência e a evolução do câncer de próstata. Em Connecticut, um levantamento feito sobre 27.189 casos, distribuídos em diversas localizações geográficas, entre 1984 e 1998, mostrou uma região onde a sobrevivência após o diagnóstico do câncer de

próstata foi 1,39 vezes maior que a média do estado todo (Gregorio *et al*, 2007). A incidência e a mortalidade também se mostraram afetadas pela localidade num levantamento realizado no Canadá (Gaudette *et al*, 1998). Nos EUA, os homens que vivem acima da latitude de 40°, como Chicago e New York, têm os maiores riscos de desenvolver o câncer de próstata (Walsh , 2006).

Como tratamento curativo do câncer de próstata são utilizadas a cirurgia (prostatectomia radical) ou a radioterapia que pode ser administrada de várias formas, sendo as mais utilizadas a radioterapia externa e a braquiterapia, com taxas similares de cura. Outras opções de tratamento incluem a hormonioterapia e a quimioterapia que geralmente são utilizadas em casos de pacientes inoperáveis ou de doença irresssecável ou metastática.

2.3. Anemia

A anemia é definida como níveis de hemoglobina abaixo dos níveis normais, que para homens adultos é de 13,0 g/dl segundo os critérios da WHO, e é um problema de saúde pública mundial, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. A prevalência da anemia no mundo é de 24,8% para todas as populações e 12,7% para os homens adultos. Para os idosos, (>60 anos) é de 23,9% e está associada com a incapacidade e diminuição do desempenho e força muscular (Penninx *et al*, 2005). Não se recomenda a utilização de valores de hemoglobina inferiores para o diagnóstico de anemia em pacientes idosos, devendo-se utilizar os mesmos valores estabelecidos para a população em geral (Olde Rickert, 2006).

Os países da África, do sudeste asiático e do leste do Mediterrâneo apresentam as maiores taxas de anemia e as menores taxas se referem aos países da Europa, das Américas e do oeste do Pacífico (WHO, 2008). A migração de refugiados de países menos desenvolvidos ou em conflitos pode influenciar nas taxas de anemia dos países mais desenvolvidos. Nos EUA, os refugiados do sudeste asiático representavam grande número dos talassêmicos, o que aumentou significativamente o número total de talassêmicos nos EUA (Monzon *et al.*, 1986).

Além das diferenças de taxas entre negros e brancos, outros fatores também se apresentam de formas distintas entre as raças. Embora a anemia seja mais comum em negros idosos do que em brancos da mesma faixa etária, a mortalidade e a incapacidade de locomoção relacionada à anemia afetam menos os negros. Patel *et al* (2007) avaliaram o risco de mortalidade e incapacidade de locomoção em adultos negros e brancos e observaram que os negros só apresentavam um risco aumentado com níveis de hemoglobina com mais de 2,0 g/dl abaixo dos níveis normais e que os brancos já apresentavam risco maior com quaisquer níveis de anemia.

Foi realizado, na Europa, um grande estudo que avaliou a prevalência, incidência e o tratamento da anemia em pacientes com câncer (*European Cancer Anemia Survey- ECAS*). Baixos níveis de hemoglobina estavam relacionados com um pior nível de desempenho e 38,9% dos pacientes receberam algum tratamento para anemia (Ludwig *et al*, 2004). Parece que os pacientes com câncer de próstata também apresentam, significativamente, mais baixos níveis de hemoglobina e maior índice de metástases ósseas do que em outros tipos de tumores (Dunn *et al*, 2003).

2.4. Anemia e câncer de próstata

A anemia do câncer de próstata pode ser caracterizada como anemia de doença crônica, apresentando-se na forma normocítica e normocrômica, onde todos os parâmetros hematimétricos estão diminuídos (Brawer, 2006). Está associada tanto com a doença quanto com o tratamento utilizado, seja hormonioterapia, quimioterapia ou tratamentos alvo-direcionados.

A incidência da anemia no câncer de próstata chega a atingir de 30 a 50% em pacientes com diagnóstico recente e com doença metastática ainda sem tratamento e de até 78% em pacientes em tratamento com bloqueio hormonal completo, embora com o uso de análogos LHRH (hormônio liberador de hormônio luteinizante) essas taxas girem em torno de 5% apenas (Nalesnik *et al*, 2004; Bland *et al*, 2004).

Pouco se sabe da fisiopatogenia da anemia em portadores de câncer de próstata (Vogelli *et al*, 2005), podendo esta ser parcialmente explicada pela supressão da hematopoiese que está principalmente relacionada com atividade medular diminuída (Beshara *et al*, 1997). Outros fatores como a diminuição dos níveis de testosterona pelo tratamento hormonal, a ocupação da medula óssea por células tumorais, efeito direto na medula de drogas quimioterápicas ou radioterapia, hematúria, má nutrição e anemia relacionada ao processo inflamatório ou de doença crônica podem também contribuir para o desenvolvimento e manutenção da anemia nestes pacientes (Nalesnik *et al*, 2004).

Na anemia associada diretamente à doença, ela é conseqüente a vários fatores e está associada à produção aumentada de citocinas

inflamatórias, principalmente a interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina 1 β (IL-1 β), que suprimem a eritropoiese de diversas formas: modulando o metabolismo do ferro, diminuindo a resposta do linhagem eritróide à eritropoietina (EPO) e diminuindo a resposta dos rins à hipóxia, com menor produção de eritropoietina (Ludwig & Fritz, 1998; Dicato, 2003; Macciò *et al*, 2008). Outro mecanismo importante na fisiopatogenia da anemia é a presença de células malignas na medula óssea levando a um quadro de anemia leucoeritoblástica, ocorrendo em cerca de 28% dos pacientes com câncer de próstata metastático e é caracterizada pela presença de eritroblastos na corrente sanguínea, circulação de células CD34+, além do aumento das bilirrubinas, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina séricas (Shamdas *et al*, 1993; Nalesnik *et al*, 2004; Ciancia *et al*, 2005). (Tabela 1)

Tabela 1. Fatores relacionados à anemia do câncer da próstata

Fatores que podem levar à anemia relacionada à doença no câncer de próstata		
↑ das citocinas inflamatórias	IL-6 IL-1 β TNF- α	↓ EPO sérica ↓ resposta renal à hipóxia Seqüestro de ferro
Invasão medular	Leucoeritroblastose	Eritropoiese ineficaz

IL-6- interleucina 6; TNF- α - fator de necrose tumoral α ; IL-1 β - interleucina 1 β ; EPO – eritropoietina

No câncer de próstata metastático a anemia pode ser um fator de risco para um pior prognóstico da doença. Níveis de hemoglobina mais altos se correlacionam com melhores taxas de sobrevida, sobrevida livre de progressão da doença, normalização dos níveis de PSA e menores taxas de morte por outras causas nestes pacientes quando comparados com pacientes

com níveis mais baixos de hemoglobina (Beer *et al*, 2004). Numa análise multivariada do estudo SWOG (*South-Western Oncology Group*) 8894, cerca de 50% dos pacientes com câncer de próstata metastático virgens de tratamento apresentavam níveis de hemoglobina inferiores a 12 g/dl. Esta anemia se mostrou significativamente associada aos afro-americanos, ao estado de desempenho 2-3, à doença extensa e aos altos níveis de PSA, porém não estava associada à idade e nem à presença de metástases ósseas (Bland *et al*, 2004). Por outro lado, em um estudo holandês com 49 pacientes os autores puderam observar que os pacientes não tratados e com doença metastática apresentavam níveis de hemoglobina significativamente menores do que os pacientes não tratados e sem metástases (Geenen *et al*, 1996). A anemia com níveis de hemoglobina inferiores a 11,0g/dl associa-se com valores de PSA maiores que 400 ng/ml (Chiong *et al*, 2005).

No câncer de próstata a anemia ainda é responsável por um pior controle local em pacientes que recebem radioterapia (RT) e por sua pior qualidade de vida, estando diretamente relacionada com a extensão da área irradiada e do volume de medula óssea incluída no campo de irradiação, devendo a anemia ser tratada nestes casos (Boustany & Zerbib, 2005). No cenário do tratamento hormonal neoadjuvante à radioterapia com um tempo médio de tratamento de cerca de 5 meses e utilização de análogo LHRH, a anemia é um efeito colateral freqüente nestes pacientes, porém não está relacionada com controle bioquímico nem com a sobrevida (Pai *et al*, 2006). Outra correlação importante da anemia é com a taxa de mortalidade em 30 dias após a cirurgia de prostatectomia radical, onde a anemia confere um aumento do risco de cerca de 30% na mortalidade em 30 dias nestes

pacientes (Russo *et al*, 2006). Em um estudo espanhol observou-se também que pacientes com doença em atividade com níveis iniciais de hemoglobina inferiores a 10,2 g/dl apresentam pior prognóstico (Zaragoza *et al*, 2004).

Hamilton (1948) observou associação entre baixos níveis de andrógenos e anemia, com redução de todos os índices hematimétricos aos 40 dias após a castração. Em 1974, Evens & Amerson demonstraram que os andrógenos estimulam a eritropoiese aumentando a produção de eritropoetina pelos rins. Molinari demonstrou ação direta dos andrógenos em células tronco hematopoiéticas aumentando a diferenciação destas para as linhagens eritróides (Thompson *et al*, 2003). A castração é uma causa de anemia bem documentada e leva à diminuição da massa e do tamanho dos eritrócitos (Nalesnik *et al*, 2004).

O recurso mais comumente utilizado para o tratamento do câncer de próstata é o bloqueio hormonal, que age reduzindo drasticamente os níveis da testosterona, e este parece ser o principal fator causador da anemia nestes pacientes. A literatura mostra que a anemia está associada ao tratamento do câncer de próstata, principalmente ao tratamento hormonioterápico durante o bloqueio androgênico completo. Com a diminuição dos níveis de testosterona ocorre uma queda progressiva das taxas de hemoglobina e, com a normalização dos níveis de testosterona, a hemoglobina se recupera lentamente, acompanhando a testosterona (Boustany & Zerbib, 2005; Qian *et al*, 2004; Choo *et al*, 2005).

Três estudos prospectivos (chinês, sueco e espanhol) mostraram que o bloqueio androgênico completo afeta os níveis hematimétricos, levando a alta incidência de anemia em todos os pacientes incluídos. Os autores do estudo

chineses recomendam que as dosagens de hemoglobina e hematócrito sejam realizadas periodicamente para se monitorar a anemia (Hua *et al*, 2003). Em um grupo de 47 pacientes submetidos a bloqueio hormonal completo em caráter neoadjuvante à prostatectomia radical, todos os pacientes apresentaram redução dos níveis de hemoglobina com três meses de tratamento, aumentando a necessidade de transfusão de hemácias (Toro *et al*, 2001).

Um estudo feito na Grécia avaliou 42 pacientes submetidos ao bloqueio androgênico completo, mostrando que, em seis meses, todos os pacientes apresentaram queda de hemoglobina e 14,3% apresentaram anemia severa ($hb < 9,0$), com sinais e sintomas (Bogdanos *et al*, 2003).

Outra abordagem terapêutica é o bloqueio intermitente onde o paciente passa por períodos de tratamento intercalados com períodos de descanso e com isso permitindo etapas com normalização dos níveis de testosterona com melhora da qualidade de vida nos períodos de descanso. A recuperação da hemoglobina acompanha a normalização dos níveis de testosterona (Bhandari *et al*, 2005; Choo, *et al*, 2005; Rashid & Chaudhary, 2004; Higano *et al*, 1996). A queda média da hemoglobina nos pacientes em tratamento hormonioterápico é de cerca de 1 g/dl e já é suficiente para causar anemia na maioria dos homens. Esta anemia é geralmente leve e sem sintomas, não necessitando de tratamento na maioria das vezes (Michaelson *et al*, 2008).

Vários estudos mostram que, além da hormonioterapia, a quimioterapia é um importante fator causador de anemia, levando a queda de cerca de 36% nos níveis de hemoglobina, caracterizando anemia em cerca de 25% dos pacientes submetidos a tal tratamento (Latif *et al*, 2005; Kelly *et al*, 1995).

Tratamentos experimentais com drogas alvo específicas, sejam anticorpos contra fatores de crescimento epiteliais ou endoteliais, marcados com compostos radioativos ou não, podem levar ao desenvolvimento de anemia em mais de 40% dos pacientes (Zonnemberg *et al*, 2003; Ko *et al*, 2001). A radioterapia também pode influenciar nos níveis de hemoglobina nos pacientes portadores de câncer de próstata com quedas de até 0,2 g/dl em dois meses (Choo *et al*, 2005).

São poucas as alternativas para tratamento ou prevenção da anemia no câncer de próstata, limitados à reposição de ferro, uso de Eritropoetina ou de hemoderivados. Na fase final do câncer de próstata cerca de 10% dos pacientes se tornam anêmicos e a transfusão de hemácias pode ser necessária em até 7,5% desses pacientes (Khafagy *et al*, 2007). O uso de dexametasona diário também é uma alternativa e leva a um aumento dos níveis de hemoglobina em até 65% destes pacientes, provavelmente devido à diminuição do processo inflamatório (Nalesnik *et al*, 2004).

Para o tratamento da anemia do câncer de próstata as diretrizes da NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomendam a transfusão de hemácias ou uso de eritropoetina para pacientes sintomáticos e com níveis de hemoglobina entre 10,0 e 11,0 g/dl e a eritropoetina é fortemente recomendada para pacientes com níveis de hemoglobina menores que 10,0 g/dl, para uma melhor qualidade de vida, porém sem impacto na sobrevida. O tratamento da anemia destes pacientes com transfusão de hemácias mostrou neste estudo correlação com pior sobrevida, provavelmente relacionada a mecanismos de inflamação e/ou imunossupressão (Varlotta & Stevenson, 2005).

A eritropoetina vem sendo utilizada no tratamento da anemia do câncer de próstata com respostas em cerca de 8 a 12 semanas e aumento significativo da hemoglobina em até 48% dos pacientes. Observa-se melhora da qualidade de vida no aumento de hemoglobina $>2,0$ g/dl, com diminuição da fadiga e melhora do desempenho físico (Johanson *et al*, 2001). Foi identificada expressão de eritropoetina e seus receptores em linhagens de células de câncer de próstata (hormônio-sensíveis ou hormônio-refratárias), o que sugere um potencial regulatório do crescimento celular através da interação da eritropoetina e seus receptores, podendo interferir na evolução da doença (Arcasoy *et al*, 2004).

3. OBJETIVOS

3.1. Principal

- O trabalho visa, como objetivo principal, conhecer a prevalência de anemia em pacientes portadores de câncer de próstata em Goiânia – GO.

3.2. Específicos

Como objetivos específicos, pretende:

- Determinar a prevalência da anemia segundo o tempo de diagnóstico da doença,
- Determinar a prevalência da anemia segundo o tipo de tratamento a que está submetido o paciente e,
- Determinar a prevalência da anemia segundo a presença de metástases ósseas.

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo de Estudo

Trata-se de estudo descritivo e analítico, retrospectivo quanto a alguns dados informativos sobre o paciente e a doença. Foi feito em corte transversal sobre uma população de pacientes com diagnóstico de câncer de próstata, em diferentes momentos do processo de tratamento, inscritos no serviço de oncologia clínica ambulatorial de uma entidade privada (HEMOLABOR – HEMATOLOGIA E LABORATÓRIO DE PESQUISAS CLÍNICAS LTDA.).

4.2. População de Estudo e Amostra

Foram incluídos no estudo 78 homens cadastrados naquele serviço como portadores de câncer de próstata (independente da idade), que ali compareceram no período de agosto/2007 a abril/2008 e se submeteram à avaliação laboratorial proposta (hemograma e PSA).

Daquela população de estudo foram excluídos os que receberam hemotransfusão nos últimos 90 dias, fizeram uso de Eritropoetina nos últimos 60 dias ou que, sabidamente, sofriam de doenças hematológicas que levem à anemia.

4.3. Indicadores, Instrumentos, Técnicas, Valores de Referência e Pontos de Corte

- A atividade da doença foi avaliada através do Antígeno Prostático Específico (PSA), estabelecendo-se como ponto de corte índices de 4,0 ng/dL (variações de 5% para mais e para menos).
- Os pacientes foram identificados ainda como portadores ou não de metástases ósseas. A presença de metástases ósseas foi confirmada por exames de imagem ou por cintilografia óssea.
- Para as associações com o tipo de tratamento foram consideradas as três versões mais utilizadas de tratamento hormonal (orquitectomia cirúrgica ou química, associada ou não ao uso de antiandrógeno e o tratamento intermitente) e o tratamento quimioterápico feito com Docetaxel, Mitoxantrona ou ciclofosfamida oral.
- A presença de anemia foi caracterizada por valores de hemoglobina iguais ou inferiores a 13,3 (95% do valor de referência para a população em estudo).

4.4. Coleta e Tratamento dos Dados

Aprovado pelo Comitê de Ética da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, o estudo utilizou informações contidas nos prontuários médicos.

Tratando-se de perfil descritivo de uma população determinada, desenhado em corte transversal, analisaram-se os dados originados de uma única coleta de material. As informações sobre o paciente, os antecedentes da doença e sua evolução foram colhidas dos prontuários médicos do serviço de acompanhamento a que estão vinculados. Os exames que se caracterizam

como indicadores na avaliação em pauta foram feitos na vigência do estudo, em laboratório definido como participante da pesquisa, e analisados pelo pesquisador responsável. As informações foram armazenadas em banco de dados (Dbase) preparado para os fins, em linguagem informatizada. Um modelo de ficha especial orientou o registro das informações que alimentaram o referido banco de dados (ver anexo). Foram utilizados softwares específicos para o registro e análise estatística básica, preparo de gráficos e materiais expositivos adequados para a publicação dos resultados (Fox-pro, Excel, Epi-info, Power Point). Os resultados foram submetidos a tratamento estatístico (Qui quadrado, Cálculo de Risco e Análise Multivariada). Os valores decimais foram arredondados para maiores.

5. RESULTADOS

Foram examinados 78 homens que estavam em seguimento ambulatorial com diagnóstico de câncer de próstata no período de setembro/2007 a abril/2008.

A distribuição da população estudada segundo faixas etárias mostrou que a mediana de idade do grupo recai sobre 78 anos. Uma leitura intencional e detalhada daquela distribuição mostra a concentração de 92% dos casos em idades superiores a 61 anos, o que condiz com o fato de esta ser uma doença relacionada à terceira idade. (Tabela 1)

Tabela 2. Distribuição da população de estudo segundo faixas etárias

Anos	N	%
<60	03	3,8
61 a 70	12	15,5
71 a 80	36	46,1
81 a 90	23	29,5
>90	04	5,1
Total	78	100,0

A avaliação da distribuição dos casos segundo o tempo de sobrevivência contada a partir do diagnóstico da doença mostra variação que vai de quatro meses a 180 meses. A mediana do tempo decorrido entre o diagnóstico e a avaliação em curso ficou em 42 meses (três anos e seis meses) nesta amostra. Percebe-se que 36% dos pacientes examinados contam já com uma

sobrevida de mais de 60 meses. Para seis pacientes não foi possível obter o tempo de diagnóstico. (Tabela 2).

Tabela 3. Distribuição da população segundo o tempo decorrido após diagnóstico

Meses	N	%
<24	20	27,8
25 a 48	24	33,3
49 a 72	11	15,3
73 a 96	08	11,1
97 a 120	05	6,8
121 a 144	03	4,1
>145	02	2,6
Sub total	72	100,0
NA	06	

Análise da atividade da doença, avaliada através do Antígeno Prostático Específico (PSA), mostra variação que vai de 0,00 a 5.120,00, com mediana em 1 530,00. A leitura dos dados permite a verificação de que os níveis de PSA estão acima do ponto de corte adotado para este estudo em 22 pacientes (28,2% do total). (Tabela 3)

Tabela 4. Distribuição da população segundo os níveis de PSA

Valor do PSA	N	%
<1,0	35	44,9
1,0 a 2,0	07	9,0
2,1 a 3,0	07	9,0
3,1 a 4,0	08	10,2
4,1 a 5,0	01	1,3
5,1 a 10,0	04	5,1
10,1 a 50,0	06	7,7
50,1 a 100,0	02	2,6
100,1 a 399,0	01	1,3
>399,0	07	9,0
Total	78	100,0

PSA – antígeno prostático específico

Cerca de um quinto dos pacientes estava sem tratamento quando foi feita esta avaliação (19,2%), 6,4% se submeteram a quimioterapia e 80,8% estavam em tratamento hormonioterápico, sendo que cinco pacientes apresentavam orquiectomia como tratamento único (um paciente orquiectomizado estava em uso de testosterona). Em dois casos não houve informação sobre o uso de radioterapia; 22,4% (17 casos) se submeteram a este tratamento e 14,1% dos pacientes foram submetidos à orquitectomia. Quatro pacientes estavam em bloqueio androgênico completo e todos eles apresentavam anemia no momento do estudo.

Foram observados 23 casos de metástases ósseas (29,5%). Dois pacientes receberam transfusão de sangue e um paciente foi submetido ao uso de Eritropoietina.

A Tabela 4 mostra a distribuição dos pacientes segundo os níveis de hemoglobina medidos no momento desta avaliação, com variações que vão de 8,30 g/dL a 15,70 g/dL. O grupo se distribui em torno da mediana que recaiu sobre o valor de 13,4 g/dL. Considerando-se que o ponto de corte definido para este estudo fica em 13,3 g/dL, percebe-se uma curva normal em torno deste valor, na distribuição dos níveis de hemoglobina, indicador de anemia adotado e objeto do presente estudo. A anemia afetou, portanto, naquele momento, a metade da população em estudo. Cruzamentos entre os baixos níveis de hemoglobina e outras variáveis vão esclarecer as associações encontradas (idade, tempo de doença diagnosticada, intensidade do acometimento da doença no momento da avaliação, tipo de tratamento a que se submeteu o paciente, presença de metástase).

Tabela 5. Distribuição da população segundo os níveis de hemoglobina

Valor da hemoglobina*	N	%
8,0 a 8,99	03	3,8
9,0 a 9,99	02	2,6
10,0 a 10,99	03	3,8
11,0 a 11,9	09	11,5
12,0 a 12,99	15	19,2
13,0 a 13,99	19	24,4
14,0 a 14,99	19	24,4
>14,99	08	10,3
Total	78	100,0

* Em g/dl

Os dados mostram associação significativa entre níveis de PSA acima de 4ng/ml e anemia ($p < 0,0001$), presença de metástases e anemia ($p = 0,002$), tratamento com quimioterapia e anemia ($p = 0,01$) e PSA acima de 4ng/dl e presença de metástases ósseas ($p < 0,00001$). Observamos ainda associação entre a presença de metástases ósseas e níveis de PSA maiores que 4ng/ml.

Não houve associação significativa entre anemia e hormonioterapia (orquiectomia ou castração química), uso prévio da radioterapia, idade ou tempo de diagnóstico.

6. DISCUSSÃO

A distribuição etária da população estudada condiz com os dados da literatura, que afirma ser o câncer de próstata uma doença da terceira idade, já que cerca de 92% dos pacientes apresentavam idade superior aos 65 anos (mediana de 78 anos). Também de acordo com a literatura pode-se perceber que a idade não influencia nos valores normais da hemoglobina, já que, quando analisados os pacientes com idade superior à mediana do grupo em estudo, não se verificou relação com níveis de hemoglobina menores que o ponto de corte estabelecido (Olde Rickert, 2006). É interessante observar que este grupo estudado já ultrapassa a expectativa de vida para homens dos países em desenvolvimento que é de 70,2 anos (IBGE, 2008). Dos seis pacientes com idade inferior a 65 anos, três deles apresentavam doença em franca atividade e dois evidenciavam presença de metástases ósseas, o que sugere um pior prognóstico para esta faixa etária, fato observado na maioria das neoplasias malignas.

Observa-se também longa sobrevida dos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata (36% dos pacientes com mais de cinco anos de sobrevida e mediana para esta população de 42 meses de sobrevida). Os dados da literatura nacional apontam para uma sobrevida média de 41% para o câncer de próstata (INCA, 2008). Como grande parte dos pacientes estudados ainda se apresenta com a doença sob controle (PSA<4,0ng/ml) acredita-se que a sobrevida desse grupo deverá ser semelhante à da literatura.

As análises não mostraram associação entre a prevalência da anemia e o tempo de diagnóstico, quando comparados os pacientes com tempos de

diagnóstico menor e maior do que a mediana (42 meses). A justificativa para tal fato pode estar ligada ao pequeno poder estatístico do estudo para essa análise e ao fato de que no serviço onde o mesmo foi desenvolvido a preferência é por tratamento intermitente, que permite períodos de recuperação hormonal (Bhandari *et al*, 2005) que podem influenciar os níveis de hemoglobina e a qualidade de vida, nos períodos sem tratamento (Higano *et al*, 1996). Esta ainda é uma questão que necessita elucidação com novos estudos.

A avaliação da atividade da doença mostra que 22 pacientes (28,2%) apresentavam doença ativa e nesse grupo de pacientes a prevalência da anemia esteve significativamente associada ($p < 0,0001$), corroborando os dados de literatura (Bland *et al*, 2004) e deixando claro que a atividade da doença leva à anemia por mecanismos diretos ou indiretos (necessidade de tratamento, aspectos nutricionais).

É importante mencionar que todos os pacientes em uso de Quimioterapia ($n=5$) apresentavam PSA $>4,0$ ng/dl, considerados, portanto, como tendo doença em atividade, e todos apresentavam anemia ($p=0,01$). Quando se busca associação entre a anemia e presença concomitante do tratamento quimioterápico e elevados níveis de PSA já não se percebe relação ($p= 0,167$), indicando a quimioterapia como fator de risco isolado para a anemia. A mediana dos níveis de PSA ficou em 1.530 ng/dl e todos os pacientes com valores de PSA acima da mediana também apresentavam anemia.

Quinze pacientes não estavam recebendo qualquer tipo de tratamento durante no momento do estudo. Encontravam-se, provavelmente, na fase de

descanso preconizada pelo programa de tratamento intermitente. Dos 53 que estavam recebendo hormonioterapia, 11 foram submetidos à orquiectomia como tratamento hormonal e quatro estavam em bloqueio hormonal completo. Os dados não mostraram associação significativa entre a prevalência da anemia e o uso da hormonioterapia como tratamento do câncer de próstata ($p=0,87$). Percebe-se, entretanto, uma tendência de associação entre os pacientes submetidos à orquiectomia ($p=0,06$). Este achado diverge dos dados da literatura examinada (Nalesnik *et al*, 2004; Hua *et al*, 2003; Toro *et al*, 2001; Bogdanos *et al*, 2003) e pode ser devido, por exemplo, ao fato de que no serviço estudado a preferência é pelo tratamento hormonal intermitente e com bloqueio hormonal simples (castração química), o que leva a períodos de normalização da função hormonal, podendo influenciar na recuperação da hemoglobina. Outro aspecto importante é que bloqueio hormonal simples leva a apenas 5% de anemia e este é o tratamento mais utilizado na população estudada (Nalesnik *et al*, 2004). Um paciente, apesar de orquiectomizado, estava em uso de reposição hormonal com testosterona, um tratamento raramente utilizado para o controle do câncer de próstata, e, apesar de se apresentar com doença em atividade (PSA >4,0 ng/ml) e metástases ósseas (fatores de risco para anemia neste estudo), não apresentava anemia. Embora seja um caso isolado, reforça a importância do papel da testosterona na manutenção dos níveis de hemoglobina.

A presença de metástases ósseas foi observada em 23 pacientes (29,5%), sendo que 17 (74%) apresentavam anemia (associação significativa, onde $p=0,002$), o que discorda dos dados de revisão mostrados anteriormente (Bland *et al*, 2004) e corroboram com o estudo holandês de Geenen *et*

al(1996), salientando a importância da presença de metástases como fator de morbidade para esse universo de pacientes. É importante ressaltar que dos 23 pacientes com metástases 16 apresentavam doença em atividade (PSA>4,0 ng/dl), o que é um fator de risco para a anemia e mostra a importância das metástases como fator deletério no câncer de próstata. Os dados também mostraram associação entre a presença de metástases e a atividade da doença ($p<0,00001$). Dos sete pacientes com metástases e doença controlada, três apresentavam anemia, destacando o papel isolado das metástases do câncer de próstata como fator de risco para esta alteração.

Neste estudo a prevalência da anemia foi de 50%, corroborando os dados apresentados em trabalhos disponíveis na literatura mundial (Bland *et al*, 2004), evidenciando que independente dos fatores ambientais a que os pacientes estão expostos a anemia é um problema prevalente nos pacientes portadores de câncer de próstata. Apesar de ser uma condição prevalente, a anemia só foi tratada em três casos (anemia severa e sintomática). Um paciente foi submetido a tratamento com eritropoetina, dois receberam transfusão de hemoderivados e os três ainda estavam com níveis baixos de hemoglobina.

7. CONCLUSÕES

A anemia se mostrou presente em metade dos pacientes avaliados neste estudo, o que está de acordo com a literatura. Não foi observada associação entre a prevalência de anemia e o tratamento hormonioterápico, em discordância com os estudos disponíveis, o que pode estar relacionado com o tipo de hormonioterapia empregada (intermitente). Observa-se, porém, significativa associação entre a prevalência da anemia, o tratamento quimioterápico e a atividade da doença, confirmando informações da literatura.

O tempo de diagnóstico não se mostrou associado à presença de anemia. Observou-se forte associação entre a prevalência de anemia e a presença de metástases ósseas, o que se caracteriza como uma informação que difere da literatura examinada.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albano, J. D.; Ward, E.; Jemal, A.; Anderson, R. et al (2007). Cancer mortality in the United States by education level and race. *Journal of the National Cancer Institute*. 99(18):1384-94.

Allen, N. E.; Key, T. J.; Appleby, P. N. et al (2008). Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer*. 98(9):1574-81.

Arcasoy, M. O.; Amin, K.; Vollmer, R. T. et al (2005). Erythropoietin and erythropoietin receptor in human prostate cancer. *Modern Pathology*. 18:421-30.

Artz, A. S.; Fergusson, D.; Drinka, P. J. et al (2004). Mechanisms of unexplained anemia in the nursing home. *Journal of American Geriatric Society*. 52(3):423-7.

Bhandari, M. S.; Crook, J. & Hussain, M. (2005). Should intermittent androgen deprivation be used in routine clinical practice? *Journal of Clinical Oncology*. 23:8212-8218.

Beer, T. M.; Tangen, C. M.; Bland, L. B. et al (2004). Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of SWOG 8894. *Journal of Urology* 172(6): 2213-2217.

Beshara, S.; Letocha, H.; Linde, T. et al (1997). Anemia associated with advanced prostatic adenocarcinoma: effects of recombinant human erythropoietin. *Prostate* 15;31(3):153-60.

Bidoli, E.; Talamini, R.; Bosetti, C. et al (2005). Macronutrients, fatty acids, cholesterol and prostate cancer risk. *Annals of Oncology*. 16(1):152-7.

- Bland, L. B.; Tange C. M.; Thompson, I. M. et al (2004). Prognostic value of anemia in untreated metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of SWOG 8894. 2004 ASCO Annual Meeting, Orlando FL, American Society of Clinical Oncology.
- Boustany, R. & Zerbib, M. (2005). Anemia and prostate cancer. *Progrès en Urologie*. 15(4): 604-610.
- Brawer, M. K. (2006). Hormonal therapy for prostate cancer. *Reviews in Urology*. 8(2):S35-S47.
- Bogdanos, J.; Karamanolakis, D.; Milathianakis, C. et al (2003). Combined androgen blockade-induced anemia in prostate cancer patients without bone involvement. *Anticancer Research*. 23(2C):1757-62.
- Brasil, INCA. (2008). Estimativa/2008 Incidência de câncer no Brasil. Último acesso em 20/09/2008. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/>.
- Chen, A. C. & Petrylak, D. P. (2005). Complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Current Urology*. 6(3):210-6.
- Chiong, E.; Wong, A. F. W.; Chan, Y. H. & Chin, C. M. (2005). Review of clinical manifestations of biochemically-advanced prostate cancer cases. *Asian Journal of Surgery* 28(3):202-06
- Choo, R.; Chander, S.; Danjoux, C. et al. (2005). How are hemoglobin levels affected by androgen deprivation in non-metastatic prostate cancer patients? *Cancer Journal of Urology* 12(1): 2547-2552.
- Clarke, G. & Whittemore, A. S. (2000). Prostate cancer risk in relation to anthropometry and physical activity: the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiological Follow-up Study 9(9):875-81.

- Cohen, L. A. (2002). Nutrition and prostate cancer: a review. *Annals of New York Academy of Science*. 963:148-55.
- Cook, L. S.; Goldoft, M.; Schwartz, S. M. & Weiss, N. S. (1999). Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *Journal of Urology*. 161(1):152-5.
- Copeland, L. A.; Elshaikh, M. A.; Jackson, J. et al (2005). Impact of brachytherapy on regional, racial, marital status, and age-related patterns of definitive treatment for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. 1;104(7):1372-80.
- Crowe, F. L.; Key, T. J.; Appleby, P. N. et al (2008). Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 87(5):1405-13.
- Drake, B. F.; Lathan, C. S.; Okeshukwu, C. A. & Bennett, G. G. (2008). Racial differences in prostate cancer screening by family history. *Annals of Epidemiology*. 18(7):579-83.
- Du, X. L.; Fang, S.; Coker, A. L. et al (2006). Racial disparity and socioeconomic status in association with survival in older men with local/regional stage prostate carcinoma: findings from a large community-based cohort. *Cancer*. 15;106(6):1276-85.
- Dunn, A.; Carter, J. & Carter, H. (2003). Anemia at the end of life: prevalence, significance, and causes in patients receiving palliative care. *Journal of Pain Symptoms Management*. 26(6):1132-9.
- Elghetany, M. T. & Davey, F.R. (1996). Erythrocytic disorders. In J. B. Henry (Org.). *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. (pp 617-658). W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1556p.

- Epplein, M.; Shwartz, S. M.; Potter, J. D. & Weiss, N. S. (2005). Smoking-adjusted lung cancer incidence among Asian-Americans (United States). *Cancer Causes Control*. 16(9):1085-90.
- Evans, S.; Metcalfe, C.; Ibrahim, F.; Persad, R. & Ben-Shlomo, Y. (2008). Investigating Black-White differences in prostate cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 123(2):430-5.
- Flood, D. M.; Weiss, N. S.; Cook, L. S. et al (2000). Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control*. 11(5):403-11.
- Fontana, C. L. & Laur, J. D. L. (2000). Reflexiones sobre nutrición y cancer de próstata. *Revista Argentina de Urologia*. 65(2).
- Fuganti, P. E.; Machado, M. T. & Wroclawski, E. R. (2003). Dieta E Câncer da Próstata: Aspectos atuais relacionados à quimioprevenção. *Revista Brasileira de Medicina*. 60(1/2): 39-: 43-: 46-: passim-40, 44, 46.
- Fukagai, T.; Namiki, T. S.; Carlile, R. G. et al (2006). Comparison of the clinical outcome after hormonal therapy for prostate cancer between Japanese and Caucasian men. *British Journal of Urology International*. 97(6):1190-3.
- Garófolo, A.; Avesani, C. M.; Camargo, C. V. et al (2004). Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Reviews in Nutrology*. 17(4):491-505.
- Gaudette, L. A.; Altmayer, C. A.; Wysocki, M. & Gao, R. N. (1998). Cancer incidence and mortality across Canada. *Health Reports*. 10(1):51-66(ENG).

- Geenen, R.W.; Delaere, K.P. & Wersch, J. W. (1996). Haematological Variables in prostate carcinoma patients. *Acta Urologica Belga*. 64(3):21-6.
- Gotieb, S. L. D. (1988). Mortalidade de migrantes japoneses residentes no município de São Paulo. Tese para obtenção do grau de Livre Docência, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.
- Gregorio, D. I.; Huang, L.; DeChello, L. M. et al (2007). Place of residence effect on likelihood of surviving prostate cancer. *Annals of Epidemiology*. 17(7):520-4.
- Gross, C. P.; Smith, B. D.; Wolf, E. & Andersen, M. (2008). Racial disparities in cancer therapy:did the gap narrow between 1992 and 2002? *Cancer*. 112(4):900-8.
- Hawk, E.; Breslow, R. A. & Graubard, B. I. (2000). Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiology Biomarkers Preview*. 9(5):523-7.
- Higano, C. S.; Ellis, W.; Russell, K. & Lange, P. H. (1996). Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology*. 48(5):800-804.
- Hua, L. X.; Wu, H. F.; Sui, Y. G. et al (2003). Anemia in patients on combined androgen block therapy for prostate cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 25(5):496-7.
- Iwasaki, M.; Mameri, C. P.; Hamada, G. S. & Tsugane, S. (2004). Cancer mortality among Japanese immigrants and their descendants in the state of São Paulo, Brasil, 1999-2001. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 34(11):673-80.

- Johansson, J. E.; Wersall, P.; Brandberg, Y. et al (2001). Efficacy of epoetin beta on hemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer – a randomized study. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrologie*. 35(4):288-94.
- Kamineni, A.; Williams, M. A.; Schwartz, S. M.; Cook, L. S. & Weiss, N. S. (1999). The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control*. 10(1):77-83.
- Kelly, K.; Scher, H. I.; Mazumdar, M. et al (1995). Suramin and hydrocortisone: detmrining drug efficacy in androgen-independent prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 13(9):2214-22.
- Khafagy, R.; Shackley, D.; Samuel, J. et al (2007). Complications arising in de final year of life in men dying from advanced prostate cancer. *Journal of Palliative Medicine*. 10(3):705-11.
- Ko, Y; Small, E. J.; Kabbinavar, F. et al (2001). A multi-institutional phase II study of SU101, a platelet-derived growth factor receptor inhibitor, for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 7:800-805.
- Latif, T.; Wood, L.; Connell, C. et al (2005). Phase II study of oral bis (aceto) ammine dichloro (cyclohexamine) platinum (IV) (JM-, BMS-182751) given daily x 5 in hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Investigation of New Drugs*. 23(1):79-84.
- Lauderdale, D. & Huo, D. (2008). Cancer death rates for older Asian-Americans: classification by race versus ethnicity. *Cancer Causes Control*. 9(12):135-46.

- Ludwig, H.; Van Belle, S.; Barret-lee, P. et al. (2004). The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinacional, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 40(15):2293-306.
- Mehrabi, S.; Ghafarian Shirazi, H.; Rasti, M. & Bayat, B. (2005). Analysis of serum prostate-specific antigen levels in men aged 40 years and older in Yasuj, Iran. *Urology Journal*. 2(4):189-92.
- Michaelson, M. D.; Cotter, S. E.; Gargollo, P. C. et al. (2008). Management of complications of prostate cancer treatment. *CA a Cancer Journal for Clinicians*. 58;196-213.
- Mok, T. (2007). Global perspectives I – Asia Pacific. Abstracts of Horizons II Lung Cancer Expert Forum. Geneva, Switzerland, March 29, 2007.
- Montgomery, S.; Herring, P.; Yancey, A.; Beeson, L.; Butler, T.; Knutsen, S.; Sabate, J.; Chan, J.; Preston-Martin, S. & Fraser G. (2007). Comparing self-reported disease outcomes, diet, and lifestyles in a national cohort of black and white Seventh-day Adventists. *Preventing Chronic Disease*. 4(3):A62.
- Monzon, C. M.; Fairbanks, V. F.; Bugert, E. O. et al. (1986). Hereditary red cell disorders in Southwest Asian refugees and the effect on the prevalence of thalassemia disorders in the United States. *American Journal of Medical Science*. 292(3):147-51.
- Nalesnik, J. G.; Mysliwicz, A. G. & Canby-Hagino, E. (2004). Anemia in men with advanced prostate cancer: Incidence, ethiology, and treatment. *Reviews in Urology* 6(1):1-4.
- NCI EUA (2007). Cancer statistics. Último acesso em 20/09/2008. Disponível em <http://www.cancer.gov/statistics/>.

- Nelen, V. (2007). Epidemiology of prostate cancer. *Recent Results Cancer Research*. 175:1-8.
- Olde Rikkert, M. G. (2006). The recommended reference values for anemia in the elderly are of limited usefulness? *Nederlands Tijdschr Geneeskd*. May 6: 150(18): 999-1001.
- Park, S. Y.; Murphy, S. P.; Wilkens, L. R. et al. (2007). Fat and meat intake and prostate cancer risk: The multicentric cohort study. *International Journal of Cancer*. 15;121(6):1339-45.
- Pai, H. H.; Ludgate, C.; Pickles, T. et al (2006). Hemoglobin levels do not predict biochemical outcome for localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen-suppression therapy and external-beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 15;65(4):990-8.
- Paschoalin, E. L.; Martins, A.C.; Pastorelo, M. et al. (2003). Racial influences on prevalence of prostate carcinoma in Brazilian volunteers. *International Brazilian Journal of Urology*. 29(4);300-5.
- Patel, K. V.; Harris, T. B.; Fulhber, M. et al. (2007). Racial variation in the relationship of anemia with mortality and mobility disability among older adults. *Blood*. 1;109(11):4663-70.
- Penninx, B. W.; Pahor, M.; Cesari, M. et al. (2005). Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *Journal of American Geriatric Society*. 53(4):733-4.
- Pu, Y. S.; Chiang, H. S.; Lin, C. C. et al. (2004). Changing trends of prostate cancer in Asia. *Aging Male*. 7(2):120-32.

- Qian, L. X.; Hua L. X.; Wu, H. F. et al. (2004). Anemia in patients on combined androgen block therapy for prostate cancer. *Asian Journal of Andrology* 6(4): 383-384.
- Quinn, M. & Babb, P. (2002). Patterns trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *British Journal of Urology International*. 90(2):162-73.
- Rashid, M. H. & Chaudhary, U. B. (2004). Intermittent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The Oncologist*. 9:295-301.
- Reed, A.; Ankerst, D. P.; Pollock, B. H. et al. (2007). Current age and race adjusted prostate specific antigen threshold values delay diagnosis of high grade prostate cancer. *Journal of Urology*. 178(5):1929-2; discussion 1932.
- Robbins, A. S.; Koppie, T. M.; Gomez, S.L. et al. (2007). Differences in prognostic factors and survival among White and Asian man with prostate cancer, California, 1995-2004. *Cancer*. 15;110(6):1255-63.
- Rodriguez, C.; McCullough, M. L.; Mondul, A. M. et al. (2006). Meat consumption among Black and White men and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. 15(2):211-6.
- Rohrmann, S.; Linseisen, J.; Key, T. J. et al. (2008). Alcohol consumption and the risk for prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. 17(5):1282-7.
- Russo, A.; Autelitano, M. & Bisanti, L. (2006). Re: 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *Journal of the National Cancer Institute*. 98(6):421.

- Schmitz-Drager, B. J.; Eicholzer, M.; Beiche, B. & Ebert, T. (2001). Nutrition and prostate cancer. *Urology International*. 67(1): 1-11.
- Tewari, A.; Horninger, W.; Pelzer, A. E. et al. (2005). Factors Contributing to the racial differences in prostate cancer mortality. *BJU Int*. 96(9):1247-52.
- Thompson, C. A.; Shanafelt, T. D. & Loprinzi, C. L. (2003). Andropause: Symptom management for prostate cancer patients treated with hormonal ablation. *The Oncologist*. 8:474-87.
- Tobias-Machado, M.; Goldenstein, P. T.; Kappáz, G. T. et al. (2002). Influência da dieta lipídica no risco de desenvolvimento do câncer de próstata. *Revista Paulista de Medicina Cirúrgica*. 129(1):04-10.
- Toro, O. A.; Garin, J. A. L.; Gali, O. B. et al. (2001). Anemia and neoadjuvant hormone therapy in radical surgery of localized cancer of the prostate. *Actas Urológicas Españolas*. 25(2):105-9.
- Tseng, M.; Breslow, R. A.; Graubard, B. I. & Ziegler, R. G. (2005). Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*. 81(5): 1147-54.
- Underwood, W.; De Monner, S.; Ubel, P. et al. (2004). Racial/ethnic disparities in the treatment of localized/regional prostate cancer. *Journal of Urol*. 171(4):1504-7.
- Varlotto, J. & Stevenson, M. A. (2005). Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1;36(1):25-36.

- Voeggeli, T. A.; Kurtz, A.; Grimm, M. O. et al. (2005). Anemia under androgen deprivation: influence of flutamide, cyproterone acetate and orchiectomy on the erithropoietin system. *Hormone Metabolic Research*. 37(2): 89-93.
- Walsh, P. C. (2008). How this doctor save your mojo. *Fortune*. 23:57-9.
- WHO (2008). Data and statistics. Último acesso em 20/09/2008. Disponível em <http://www.who.int/research/en/>.
- Yoav, E.; Evans, S.; Ibrahim, F. et al. (2008). The risk of prostate cancer amongst Black men in the United Kingdom: The PROCESS Cohort Study. *European Urology*. 53(1):99-105.
- Zaragoza, Q. J. A.; Perez, P. F.; Meseguer, B. J. F. et al (2004). Mejora de La anemia y calidad de vida de pacientes com cáncer de próstata mediante La administración de eritropoietina humana recombinante. *Archivos Españoles de Urología*. 57(1):35-40.
- Ziegler, R. G.; Hoover, R. N.; Pike, M. C et al. (1993). Migration Patterns and breast cancer risk in Asian-American Women. *Journal of National Cancer Institute*. 17;85(22):1819-27.
- Zonnenberg, B. A.; Groenewegen, G.; Janus, T. J. et al (2003). Phase I dose-escalation of the safety and pharmacokinetics of Atrasentan: an endothelin receptor antagonist for refractory prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 9:2965-72.