

## Relação da terapia de privação androgênica com o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer em pacientes com câncer de próstata: uma revisão de literatura

Tatiane Chaves Costa de Queiroz<sup>1</sup>; Lucas Ferreira Gonçalves<sup>1</sup>; Natalia Filardi Tafuri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas;

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina no Centro Universitário de Patos de Minas.

E-mail para contato: tatianequeiroz8@gmail.com

### RESUMO

**Introdução:** No Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum entre homens com mais de 65 anos. Na terapia de privação androgênica (ADT) a massa tumoral é reduzida e sua evolução é retardada. A ADT é a principal terapêutica para o câncer metastático de próstata. **Objetivo:** Relacionar a ADT a um risco aumentado de desenvolver Doença de Alzheimer (DA). **Metodologia de busca:** foi realizada uma revisão literária de artigos publicados entre 2014 e 2018. **Discussão:** Placas amilóides cerebrais presentes na DA, se formam a partir da proteína  $\beta$ -amilóide, influenciada por efeitos da ADT, bem como pelos agonistas do GnRH e pela perda de testosterona. A testosterona e, portanto, o estradiol são reduzidos pela ADT, e alteram os níveis séricos e cerebrais de  $\beta$ -amilóide. Além disso, receptores de GnRH ativam células imunes que influenciam as placas  $\beta$ -amilóides do cérebro e a ADT induz ondas de calor que provocam distúrbios do sono e, por conseguinte, ocasionam a interrupção do processo natural de remoção de toxinas beta do cérebro através do sistema linfático durante um sono adequado. A ADT também ocasiona síndrome metabólica. A resistência à insulina é um possível mecanismo patológico da DA, no qual a desregulação da insulina e sua enzima de degradação impactam a morte neuronal e estimulam a formação de placas, o que caracteriza a DA como um diabetes "tipo 3". **Considerações Finais:** a correlação da ADT com o aumento do risco do desenvolvimento da DA está associada à duração da supressão de testosterona para câncer de próstata.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de próstata. Doença de Alzheimer. Terapia de privação androgênica.

### INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens, principalmente aqueles com mais de 65 anos. Essa neoplasia é a segunda principal causa de morte por câncer em homens, atrás apenas do câncer de pulmão. No biênio 2018-2019 a estimativa de novos casos é de 68.220 (BRASIL, 2019).

Na década de 40, hipotetizou-se que os epitélios prostáticos seriam bioquimicamente iguais. Em função disso, a resposta à privação androgênica seria semelhante. Quando há a privação androgênica as células tumorais são induzidas à morte celular e, conseqüentemente, a massa tumoral é reduzida e sua evolução é retardada (ROLIM *et al.*, 2014).

O tratamento hormonal com privação androgênica (ADT) é hoje a principal terapêutica para o câncer metastático da próstata. A remoção cirúrgica dos testículos é uma opção de tratamento comumente utilizada no Sistema Único de Saúde (SUS), pois suprime o nível de testosterona, entretanto, ela é inaceitável por muitos pacientes, tendo em vista aspectos psicológicos (HOSSEINI *et al.*, 2016).

A testosterona é o principal hormônio masculino e a privação da sua ação está relacionada a diversos efeitos (ROLIM *et al.*, 2014). Recentemente, tem-se correlacionado a ADT a um maior risco de desenvolver a doença de Alzheimer, tendo em vista os diversos efeitos que a Terapia de Privação Androgênica provoca no organismo e que podem vir a ser mecanismos que propiciam o surgimento da DA. Sendo assim, esse trabalho relaciona o risco de desenvolvimento de DA com o uso da ADT, por meio de uma revisão bibliográfica.

## **OBJETIVO**

Investigar a relação entre a terapia de privação androgênica para tratamento de câncer de próstata com o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer.

## **METODOLOGIA DE BUSCA**

O presente estudo foi efetivado por meio de uma revisão literária nas bases de dados Bireme, Ebsco, Pubmed e Ncbi e na literatura médica. Os descritores utilizados foram “prostate câncer”, “androgen deprivation therapy” e “Alzheimer”. Os critérios de inclusão foram textos completos e período de publicação entre 2012 a 2019, foram excluídos os artigos que traziam a relação da ADT com outras patologias que não a proposta no objetivo do trabalho. Dessa maneira, foram encontrados 48 artigos e destes selecionados para revisão 19 artigos nacionais e internacionais.

## **DISCUSSÃO**

O câncer de próstata ocorre principalmente em homens senis, sendo que cerca de 75% dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos, e raramente antes dos 40. A taxa de incidência é maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. O incremento na incidência de CA de próstata no Brasil, nos últimos anos, se deve à evolução dos métodos diagnósticos, à melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e ao aumento da expectativa de vida (BRASIL, 2019).

Os andrógenos desempenham um papel importante no câncer de próstata (KUMAR *et al.*, 2013), uma vez que a doença pode se desenvolver por meio de rearranjos genéticos, como a fusão de promotores ou estimuladores dos genes androgênio-sensíveis, tais como TMPRSS2 (protease transmembrana serina 2) com fatores de transcrição oncogênico EVS (e-26) (como ERG e genes relacionados com EVS). As fusões de genes conduzem à superexpressão desses fatores de transcrição oncogênicos (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009). O crescimento e a sobrevivência das células do câncer de próstata dependem de andrógenos, que se ligam ao receptor androgênico (AR) e induzem a expressão de genes pró-crescimento e pró-sobrevivência (KUMAR *et al.*, 2013).

A testosterona é necessária para a manutenção de um epitélio prostático normal, sadio, mas pode também influenciar no desenvolvimento do câncer de próstata, por meio da expressão de níveis elevados de receptores androgênicos (RA), e a sinalização através do receptor androgênico resulta em crescimento, progressão e invasão pelo câncer de próstata. A inibição da sinalização, tipicamente pela redução cirúrgica ou farmacológica das concentrações de testosterona, resulta em apoptose e involução do câncer de próstata (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

A importância dos andrógenos na manutenção do crescimento e sobrevivência das células do câncer de próstata pode ser observada no efeito terapêutico da castração ou do tratamento com antiandrogênicos, que geralmente induzem regressão da doença (KUMAR *et al.*, 2013).

Os agentes mais comuns usados para o ADT são os agonistas do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que atingem a meta terapêutica desejada (testosterona sérica  $\leq 0,5$  ng / ml) em 90 a 100% dos pacientes, mas somente após um período de 7 a 21 dias e aumento inicial do nível de testosterona (HERSHMAN *et al.*, 2016). Esse aumento inicial pode estimular células de câncer de próstata em casos avançados e metastáticos; portanto, leva a uma exacerbação dos sintomas clínicos, incluindo compressão da medula espinhal, dor óssea e obstrução da uretra (CHERRIER, HIGANO, 2018).

Achados recentes indicam que homens submetidos a ADT têm 2 a 3 vezes mais chances de serem diagnosticados com DA após ADT (NEAD *et al.*, 2017; JHAN *et al.*, 2017). No entanto, os dados são controversos, pois nem todos os estudos apoiam essa conexão. (KHOSROW-KHAVAR *et al.*, 2017; BAIK; KURY; MCDONALD, 2017) Embora a patogênese da DA seja multifatorial e complexa, existem algumas razões plausíveis pelas quais pode haver uma ligação entre a ADT e a DA.

Placas amilóides cerebrais, um importante achado neuropatológico na DA, são formadas a partir da proteína  $\beta$  amilóide (VINTERS, 2015). A  $\beta$  amilóide é influenciada por inúmeros efeitos colaterais do ADT, bem como diretamente pelos agonistas do GnRH e pela perda de testosterona. Foi demonstrado que a testosterona e, portanto, o estradiol, ambos reduzidos pelo ADT, em modelos animais da DA e em humanos alteram os níveis séricos e cerebrais de beta-amilóide (PIKE, 2017; LEE *et al.*, 2017) Os receptores de GnRH também ativam células imunes que demonstraram influenciar as placas beta amilóides e amilóides do cérebro.

A ADT induz ondas de calor e provoca distúrbios do sono, que ocasionam a interrupção do processo natural de remoção de toxinas beta do cérebro através do sistema linfático que ocorre durante um sono adequado (PISTOLLATO *et al.*, 2016). A ADT também afeta negativamente a atividade e as funções físicas, aumenta a massa gorda, reduz a massa muscular magra e aumenta a resistência à insulina, todos indicadores da síndrome metabólica (CHOI, KAM, 2015). Acredita-se que a resistência à insulina seja um mecanismo patológico crítico da DA, no qual a desregulação da insulina e sua enzima de degradação impactam a morte neuronal e estimulam a formação de placas. Isso levou a uma caracterização da DA como um diabetes "tipo 3". Até 50% dos homens submetidos a ADT desenvolvem síndrome metabólica no decorrer do tratamento (REZAEI *et al.*, 2016; KARZAI; MADAN; DAHUT, 2016).

Os primeiros sinais e sintomas de DA na população em geral são uma memória subjetiva e queixas cognitivas, com declínio cognitivo, alterações no metabolismo e na função cerebral, sendo estes confiáveis e prognósticos da doença. Demonstrou-se que homens submetidos a ADT em comparação com controles evidenciam um declínio da ativação neural nas regiões frontais enquanto realizam uma tarefa de memória de trabalho, medida pela ressonância magnética funcional. (CHERRIER; HIGANO, 2018).

Demonstrou-se que o ADT interrompe e reduz o metabolismo em regiões cerebrais que se sobrepõem às de ruptura metabólica na DA e no diabetes, conforme medido pela tomografia de emissão de pósitrons usando glicose radiomarcada (CHERRIER *et al.*, 2018).

Altos níveis de testosterona livre foram associados a um maior fluxo sanguíneo cerebral no hipocampo e córtices pré-frontais em homens idosos, a terapia de reposição de testosterona aumentou a perfusão sanguínea cerebral no mesencéfalo e no córtex pré-frontal em homens hipogonadais. Um relatório preliminar da diminuição da ativação cerebral parieto-occipital durante o

processamento visuoespacial em cinco homens submetidos a ADT é consistente, pois sugere um efeito supressor da ADT na atividade cerebral (CHAO *et al.*, 2012).

Os andrógenos auxiliam no crescimento dos neurônios e na regeneração axonal e modulam o acúmulo de proteína  $\beta$ -amilóide, o principal componente das placas amiloides. Entretanto, o uso de ADT no tratamento do câncer de próstata demonstrou resultar em um acúmulo de  $\beta$ -amilóide circulante. Além disso, baixos níveis de testosterona e ADT têm sido associados a vários distúrbios cardiometabólicos, incluindo diabetes, doença cardíaca coronariana, infarto do miocárdio e doença arterial periférica (NEAS *et al.*, 2016).

Semelhante a estudos que examinam déficits cognitivos, os resultados de estudos que examinam o aparecimento de DA e demência sugerem que essa conexão existe para alguns, mas não para todos os homens submetidos a ADT. Dessa forma, existem estudos que contrapõem à relação da existência da associação entre a ADT e o desenvolvimento de DA.

Avaliou-se o grau em que o ADT está associado ao DA usando dados de 1.238.879 pacientes com câncer de próstata que foram observados durante 14 anos. O tempo médio de observação foi de 5,5 anos (total, 6.839.877), durante o qual 8,9% desenvolveram DA, 32,9% morreram e 58,3% chegaram ao final do período de estudo sem experimentar nenhum dos resultados (BAIK; KURY; MCDONALD, 2017).

Foram realizadas análises de sensibilidade para avaliar os efeitos da ADT, nas quais não foram encontradas a associação de risco para desenvolver DA com o uso da ADT e apenas aumentos minúsculos no risco de demência foram observados (NEAD *et al.*, 2016; NEAD *et al.*, 2017). Outro estudo afirma que não foram observados efeitos das doses de ADT para o aumento da DA ou da demência. Dados sugerem que o ADT não apresenta risco de DA para homens com idade igual ou superior a 67 anos. Além disso, o risco de demência associado ao uso de ADT é minúsculo e não é clinicamente importante (BAIK; KURY; MCDONALD, 2017). As diferenças nas conclusões entre estudos podem ser consequência de diferentes escolhas de métodos, definições e fonte de dados (KAO *et al.*, 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre a terapia de privação androgênica e o aumento do risco de doença de Alzheimer, é significativa, uma vez que o tempo de uso de ADT está associado a um período mais longo de supressão de testosterona. Existem vários mecanismos que explicam um efeito neuropático da deficiência de androgênio na etiologia da doença de Alzheimer.

Foram analisados diversos estudos que apresentaram resultados diferentes, já que alguns afirmam a existência da relação e outros não. Por fim, dados da literatura mais atuais fornecem suporte para uma associação entre o uso de ADT no tratamento do câncer de próstata e um risco aumentado de doença de Alzheimer em indivíduos com câncer de próstata.

Ademais, são necessários estudos prospectivos e com um maior número amostral, a fim de estabelecer a existência da relação de ADT e DA. A confirmação do aumento do número de casos de DA relacionados ao tratamento com ADT impactam no cenário da doença, pois esta representa um elevado risco à saúde pública, tendo em vista os gastos adicionais para controle e tratamento, sendo assim, o aumento do número de portadores de DA, passará a demandar um maior cuidado e necessidade de atenção especial.

## REFERÊNCIAS

BAIK, S. H.; KURY, F. S. P.; MCDONALD, C. J. Risk of Alzheimer's Disease Among Senior Medicare Beneficiaries Treated With Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v.35, n.30, p.3401-3408, 2017.

BRASIL. Câncer de próstata. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Cancer – INCA**. 2019.

CHAO, H. H. *et al.* Effects of androgen deprivation on brain function in prostate cancer patients- a prospective observational cohort analysis. **BMC Cancer**, v.12, n. 371, p.2-8, 2012.

CHERRIER, M. M.; HIGANO, C. S. Impact of androgen deprivation therapy on mood, cognition, and risk for AD. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, p.1-9, 2019.

CHERRIER, M. M. *et al.* Changes in cerebral metabolic activity in men undergoing androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v.21, p. 394-402, 2018.

CHOI, S.M., KAM, S.C. Metabolic effects of androgen deprivation therapy. **Korean Journal of Urology**, v.56, p. 12-18, 2015.

GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. **Cecil Medicina**. Rio de Janeiro: Elsevier. 2v. v.1: (2009: 23 ed., 129 exs) v.2: (2009: 23 ed., 128 exs).

HERSHMAN, D. L. *et al.* Adverse health events following intermittent and continuous androgen deprivation in patients with metastatic prostate cancer. **JAMA Oncology**, v2, p. 453-461, 2016.

JHAN, J. H. *et al.* Hormone therapy for prostate cancer increases the risk of Alzheimer's disease: a nationwide 4-year longitudinal cohort study. **The Aging Male**, [s.l], v.20, n.1, p. 33-38, 2017.

KAO, L. T. *et al.* No increased risk of dementia in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A 5-year follow-up study. **Asian Journal of Andrology**, v.19, p.414-417, 2016.

KARZAI, F. H.; MADAN, R. A.; DAHUT, W. L. Metabolic syndrome in prostate cancer: impact on risk and outcomes. **Future Oncology**, v.12, p. 1947-1955, 2016.

KHOSROW-KHAVAR, F. *et al.* Androgen deprivation therapy and the risk of dementia in patients with prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v.35, n.2, p. 201-207, 2017. American Society of Clinical Oncology (ASCO).

KUMAR, Vinay *et al.* **Robbins patologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

LEE, J. H. *et al.* Sex-specific association of sex hormones and gonadotropins, with brain amyloid and hippocampal neurodegeneration. **Neurobiology of Aging**, v.58, p. 34-40, 2017.

NEAS, K.T. *et al.* Association between androgen deprivation therapy and risk of dementia. **JAMA Oncology**. v3, p. 49-55, 2017.

NEAD, K.T. *et al.* Androgen deprivation therapy and future Alzheimer's disease risk. **Journal of Clinical Oncology**, v.34. p.566-571, 2016.

PIKE, C. J. Sex and the development of Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience Research**, v.95, p. 671-680, 2017.

REZAEI, M. M. *et al.* Metabolic syndrome in patients with prostate cancer undergoing intermittent androgen-deprivation therapy. **Canadian Urological Association Journal**, v.10, p. 300-305, 2016.

ROLIM, N. *et al.* Complicações da terapêutica de privação androgénica no cancro da próstata / uma revisão. **ACTA Urológica Portuguesa**, v.31, n.3, p.82-87, 2014.

HOSSEINI, S. A. *et al.* Degarelix for the treatment of advanced prostate cancer compared with GnRh-Agonists: a systematic review and meta-analysis. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**, v.30, n. 317, 2016

VINTERS, H. V. Emerging concepts in Alzheimer's disease. **Annual Review of Pathology**, v.10, p. 291-319, 2015.

PISTOLLATO, F. *et al.* Associations between sleep, cortisol regulation, and diet: possible implications for the risk of Alzheimer disease. **Advances in Nutrition**, v.7, p. 679-689, 2016.