

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Cancro da próstata: efeitos cardiovasculares da terapêutica de privação hormonal**

Ana Rita Azevedo Vaz Pinto

**M**

2021



# **Cancro da próstata: efeitos cardiovasculares da terapêutica de privação hormonal**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Ana Rita Azevedo Vaz Pinto**

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

ritavazp@gmail.com

## **Orientador: Prof. Doutor Avelino Manuel Fraga Ferreira**

Assistente Graduado Sénior de Urologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto

Diretor do Serviço de Urologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Catedrático Convidado de Urologia - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

avfraga@gmail.com

## **Coorientador: Dr. Diogo Nunes Carneiro**

Assistente Hospitalar de Urologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto

Serviço de Urologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto

diogocarneiro.urologia@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2021

Assinatura do Estudante: Ana Rita Pinto

Assinatura do Orientador: 

Assinatura do Coorientador: 

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Prof. Doutor Avelino Fraga e ao Dr. Diogo Nunes Carneiro por terem aceite a orientação desta dissertação, pela disponibilidade, ensinamentos e apoio transmitidos.

À minha família e amigos, um obrigada pelo apoio incondicional e por todos os momentos memoráveis que partilhámos.

## **Resumo**

Introdução: A hormonoterapia é considerada o tratamento *gold-standard* no cancro da próstata metastizado hormono-sensível. A associação entre esta abordagem terapêutica e a doença cardiovascular tem sido descrita em múltiplos ensaios e continua atualmente em estudo. Foi relatada pela primeira vez num estudo observacional em 2006, tendo sido corroborada por inúmeros ensaios subsequentes. Efetivamente, constatou-se um aumento da incidência de eventos cardiovasculares nos doentes a realizar terapia de privação androgénica. Contudo, esta associação não se encontra totalmente esclarecida, sendo que alguns estudos apresentam conclusões contraditórias relativamente aos efeitos cardiovasculares induzidos pelos diferentes agentes hormonoterápicos.

Objetivos: Analisar os efeitos cardíacos e metabólicos induzidos pela terapia de privação androgénica, identificar quais os fatores de risco associados ao desenvolvimento de doença cardiovascular e como os gerir, de modo a minimizar a incidência de eventos cardiovasculares.

Metodologia: Pesquisa e análise de artigos publicados entre janeiro de 2010 e abril de 2021 no motor de busca PubMed para revisão da literatura médica.

Desenvolvimento: Foram analisados vários artigos que estudaram a relação entre a terapia hormonal no cancro da próstata e os efeitos cardiovasculares associados a esta modalidade terapêutica.

Conclusão: Confirma-se o aumento da incidência de eventos cardiovasculares nos doentes com cancro da próstata submetidos a hormonoterapia. Esta associação, apesar de não totalmente esclarecida, pode ser explicada com base nas alterações metabólicas e aterotrombóticas induzidas pela terapia de privação androgénica, como, por exemplo, a obesidade, a dislipidemia e o aumento da resistência à insulina. Os indivíduos com cancro da próstata com indicação para fazer terapia de privação androgénica devem ser previamente rastreados em relação aos seus fatores de risco cardiovasculares. O estudo desta associação é relevante e merecedor de um investimento das comunidades científicas com implementação de estratégias para prevenir a morbidade e mortalidade cardiovasculares relacionadas com este tratamento.

Palavras-chave: *Prostate cancer; androgen deprivation therapy; cardiovascular disease; cardiovascular mortality; metabolic effects*

## **Abstract**

Introduction: Hormonal therapy is considered the gold-standard treatment for hormone-naive metastatic prostate cancer. The association between this therapeutic approach and cardiovascular disease has been described in multiple trials and it is still under study. It was first reported in an observational study in 2006, and has been corroborated by several subsequent trials. Indeed, there was an increased incidence of cardiovascular events in patients undergoing androgen deprivation therapy. However, this association is not fully understood, and some studies have contradictory conclusions regarding the cardiovascular effects induced by the different hormonal agents.

Objectives: Analyze the cardiac and metabolic effects induced by androgen deprivation therapy. Identify the risk factors associated with the development of cardiovascular disease and how to manage them, in order to minimize the incidence of cardiovascular events.

Methodology: Medical literature review based on content analyses of articles published between January of 2010 and April of 2021 searched on PubMed database.

Development: Several articles that studied the relationship between hormone therapy in prostate cancer and the cardiovascular effects associated were analyzed.

Conclusion: The increased incidence of cardiovascular events in patients with prostate cancer undergoing hormonal therapy is confirmed. This association, although not fully understood, can be explained based on the metabolic and atherothrombotic changes induced by androgen deprivation therapy, such as obesity, dyslipidemia and insulin resistance. Individuals with prostate cancer who are referred for androgen deprivation therapy should be screened for their cardiovascular risk factors. The study of this association is relevant and deserves an investment from scientific communities with the implementation of strategies to prevent cardiovascular morbidity and mortality related to this treatment.

Key-words: Prostate cancer; androgen deprivation therapy; cardiovascular disease; cardiovascular mortality; metabolic effects

## Lista de abreviaturas

**AA**- antiandrogénio  
**TPA**- terapia de privação androgénica  
**BT**- braquiterapia  
**BAC**- bloqueio androgénico completo  
**CaP**- cancro da próstata  
**CI** - *confidence interval*  
**CPRC**-cancro da próstata resistente à castração  
**CV**- cardiovascular  
**DCV**- doença cardiovascular  
**DM** – diabetes mellitus  
**EAM**- enfarte agudo do miocárdio  
**EAU**- associação europeia de urologia  
**ECR**- ensaio clínico randomizado  
**FSH**- hormona folículo-estimulante  
**FR**- fatores de risco  
**GnRH**- hormona libertadora de gonodotrofinas  
**HTA**- hipertensão arterial  
**HR**- *hazard ratio*  
**IC**- insuficiência cardíaca  
**LH**- hormona luteinizante  
**LHRH**- hormona libertadora da hormona luteinizante  
**PR**- prostatectomia radical  
**PSA**- antigénio específico da próstata  
**RA**- recetores de androgénios  
**RT**- radioterapia  
**RR** - *relative risk*

## Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo.....	ii
Abstract .....	iii
Lista de abreviaturas .....	iv
Índice .....	v
Lista de Tabelas .....	vi
Lista de Figuras.....	vi
Introdução.....	1
Objetivos .....	2
Metodologia.....	2
Testosterona .....	3
Eixo hipotálamo-hipófise-gónadas.....	3
Papel da testosterona no cancro da próstata .....	3
Terapêutica hormonal no cancro da próstata .....	5
Orquidectomia Bilateral .....	5
Estrogénios.....	5
Agonistas GnRH/LHRH.....	5
Antagonistas GnRH.....	6
Antiandronégios esteroides e não esteroides .....	6
Antiandronénios de segunda geração .....	6
Risco cardiovascular.....	8
Potenciais mecanismos de doença cardiovascular .....	8
Estudos .....	9
Abordagem aos doentes com cancro da próstata a realizar terapia de privação androgénica ..	15
Conclusão .....	17
Apêndice.....	18
Bibliografia .....	23



## **Lista de Tabelas**

<b>Tabela I-</b> Efeitos cardiovasculares e metabólicos da terapia de privação androgénica .....	19
<b>Tabela II</b> – Resumo dos estudos que investigaram a associação entre a hormonoterapia e os efeitos cardiovasculares.....	20
<b>Tabela III</b> - Algoritmo “ABCDE” proposto por Bhatia et al.....	22

## **Lista de Figuras**

<b>Figura 1</b> - Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e alvos de ação da terapia hormonal.....	18
---	----

## Introdução

O cancro da próstata (CaP) é uma das doenças oncológicas mais comuns na população masculina. A nível mundial, representa o segundo tipo de neoplasia mais frequente (13,5%) e a quinta causa mais comum de morte por cancro (6,7%), no sexo masculino<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos da América é o cancro mais frequentemente diagnosticado e a segunda causa de morte por cancro em homens; em 2019 estimou-se que foram diagnosticados 174650 novos casos (20%), causando cerca de 31620 mortes (10%)<sup>2</sup>.

A idade média de diagnóstico é de 65 anos, sendo raramente diagnosticado antes dos 40 anos<sup>3</sup>. As taxas de incidência são superiores na Austrália/Nova Zelândia, Norte e Oeste da Europa e América do Norte. A mortalidade não segue a mesma distribuição, sendo maior em populações com ascendência africana<sup>1</sup>. Os principais fatores de risco (FR) incluem a idade, raça negra, fatores genéticos e dietéticos.

A testosterona é o principal androgénio masculino circulante. É necessária para o normal desenvolvimento e funcionamento da próstata, contribuindo para o seu crescimento celular. No caso de neoplasia prostática, a testosterona promove a proliferação das células tumorais e, conseqüentemente, a inibição desta hormona permite retardar a progressão da doença e melhorar a sobrevivência<sup>4,5</sup>. A diminuição da testosterona sérica para valores inferiores a 50 ng/dL (castração), pode ser realizada de forma cirúrgica ou química, sendo os agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) os agentes mais comumente usados<sup>6</sup>.

A fase inicial da doença é, geralmente, assintomática, sendo normalmente suspeitada pelo valor de Antígeno Específico da Próstata (PSA) elevado ou toque retal anormal. O diagnóstico definitivo só é possível com a confirmação histopatológica de amostras de biópsia prostática, sendo que mais de 95% dos tumores são adenocarcinomas<sup>7</sup>. Na maioria dos casos, o CaP apresenta um comportamento indolente, sendo por isso importante ponderar a qualidade de vida do doente e os efeitos secundários do tratamento. Os tratamentos com intenção curativa incluem a prostatectomia radical (PR), a radioterapia (RT) externa e a braquiterapia (BT). Os tumores localizados devem ser classificados relativamente ao seu risco de acordo com os critérios D'Amico, que incluem os níveis de PSA, o *score* de *Gleason* e o estadiamento clínico, de modo a guiar o prognóstico e a terapêutica. Na doença localizada de baixo risco ou intermédio, o tratamento passa por vigilância ativa ou tratamento local, respetivamente (PR, BT ou RT externa). No CaP localizado de alto risco e no estágio localmente avançado o tratamento recomendado pode ser loco-regional (PR com linfadenectomia pélvica) ou sistémico com RT externa combinada com terapia de privação androgénica (TPA). Por fim, nos tumores metastizados hormono-

sensíveis o tratamento *gold-standard* é a hormonoterapia, que pode ser combinada com antiandrogénios (AA) de segunda geração (abiraterona, enzalutamida ou apalutamida) ou com quimioterapia (docetaxel) nos casos de indivíduos com doença de alto risco e alto volume. No entanto, verifica-se que neste estadio a maioria dos tumores irá progredir para crescimento resistente à castração hormonal, numa média de 14 meses. Neste caso, o tratamento de primeira linha são os AA de segunda geração (enzalutamida ou abiraterona) ou a quimioterapia (docetaxel e cabazitaxel)<sup>8-11</sup>.

## **Objetivos**

Elaborar uma revisão bibliográfica sobre a associação entre a terapia hormonal no CaP e a doença cardiovascular (DCV), com o objetivo de compreender melhor a sua correlação, identificar as modalidades terapêuticas com maior risco cardíaco associado e identificar os fatores de risco que levam ao desenvolvimento de DCV nos doentes a realizar TPA.

## **Metodologia**

O período de seleção de artigos iniciou-se a setembro de 2020, tendo terminado em abril de 2021. Neste período foi utilizado o motor de busca PubMed onde foram introduzidas as seguintes palavras-chave na pesquisa: cancro da próstata; terapia de privação androgénica; doença cardiovascular; mortalidade cardiovascular; efeitos metabólicos. Os artigos foram selecionados consoante o conteúdo do título e do resumo, tendo sido selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, escritos em inglês. Foram ainda analisados artigos referenciados nos artigos seriados na pesquisa original.

## Testosterona

A testosterona, produzida essencialmente nos testículos, corresponde a cerca de 90% dos androgénios em circulação<sup>12</sup>. Os 10% restantes dizem respeito às hormonas dehidroepiandrosterona, androstenediol e androstenediona produzidas principalmente nas glândulas adrenais<sup>12</sup>. Os androgénios regulam a maturação e diferenciação dos órgãos sexuais masculinos, assim como o desenvolvimento das características sexuais secundárias<sup>12</sup>. A maioria da testosterona circula ligada a proteínas, como a globulina de ligação às hormonas sexuais (SHGB) e à albumina<sup>12,13</sup>. Apenas 1 a 2% da testosterona em circulação se encontra na forma livre, constituindo a forma ativa da testosterona, capaz de se difundir para dentro das células e se ligar aos recetores de androgénios (RA)<sup>12,13</sup>.

## Eixo hipotálamo-hipófise-gónadas

A produção de testosterona é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, no qual a hormona libertadora de gonodotrofinas (GnRH), secretada de forma pulsátil pelo hipotálamo, estimula a adenohipófise a libertar hormonas gonadotróficas: hormona luteinizante (LH) e hormona foliculo-estimulante (FSH). No testículo, as células de *Leyding* são responsáveis pela produção até 95% da testosterona em resposta à estimulação pela LH<sup>14</sup>. Esta secreção promove o crescimento e a divisão de células germinativas. Já a FSH estimula as células de *Sertoli*, atuando na espermatogénese. Acima de determinados níveis de testosterona o eixo é frenado por um mecanismo de *feedback* negativo<sup>12</sup>. A maioria da testosterona é convertida pela enzima 5-alfa-redutase em dihidrotestosterona (DHT) nos tecidos periféricos, que tem uma capacidade de ligação aos RA dez vezes superior<sup>4,12</sup>.

## Papel da testosterona no cancro da próstata

A testosterona e a DHT são os principais androgénios no homem, promovem o crescimento e diferenciação das células prostáticas através da sua ligação aos RA. De forma semelhante o CaP é hormono-sensível e, como tal, os androgénios estimulam o potencial oncogénico, com aumento da proliferação das células neoplásicas da próstata<sup>12,15,16</sup>. Devido a este papel dos androgénios na carcinogénese prostática, a diminuição dos seus níveis séricos permite atrasar a progressão tumoral e aumentar a qualidade de vida dos doentes com CaP.

Em 1940 foi publicado um estudo por *Huggins e Hodges* que descrevia o CaP como sendo hormono-sensível e, desde então, a TPA tornou-se o tratamento de primeira linha para o estadi

avançado da doença<sup>17</sup>. A castração é definida por um nível de testosterona sérica inferior a 50 ng/dL (1,73 mmol/L) e apresenta duas formas de atuação diferentes: uma ao nível da produção de androgénios e outra ao nível das vias de sinalização dos RA. Estes dois métodos podem ainda ser combinados e, dessa forma, obtém-se um bloqueio androgénico completo (BAC). A castração pode ser cirúrgica (orquidectomia bilateral) ou médica (agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH), antagonistas LHRH, estrogénios). A TPA não é um tratamento curativo; apesar de inicialmente eficaz, a partir de determinado tempo de tratamento, o cancro torna-se capaz de continuar a sua proliferação apesar do doente se encontrar com níveis terapêuticos de castração, progredindo para cancro da próstata resistente à castração (CPRC)<sup>8,18,19</sup>.

Alguns dos efeitos secundários da TPA incluem disfunção sexual (diminuição da libido e disfunção erétil), fadiga, *hot flashes*, aumento da resistência à insulina, osteoporose e fraturas ósseas, aumento de peso, alterações cognitivas, depressão e eventos cardiovasculares (CV)<sup>20,21</sup>. Os níveis de testosterona sérica devem ser medidos regularmente nos doentes a realizar TPA de modo a garantir que a sua supressão é mantida. As linhas de orientação da Associação Europeia de Urologia (EAU) recomendam a medição da testosterona 3 meses após a primeira dose de TPA e a repetição sucessivamente em intervalos de 3 a 6 meses<sup>4</sup>.

## Terapêutica hormonal no cancro da próstata

### Orquidectomia Bilateral

Intervenção cirúrgica, total ou subalbugínea, que consiste na remoção dos testículos, impossibilitando, deste modo, a produção testicular de testosterona. É um procedimento simples, barato, realizado sob anestesia, que permite alcançar o nível de castração terapêutico, por norma, em menos de 12h. O nível médio de testosterona após orquidectomia é 15 ng/dL, sendo que valores inferiores a 20 ng/dL estão associados a melhores resultados oncológicos<sup>4,8</sup>.

### Estrogénios

Foram a primeira modalidade de TPA. Estes agentes aumentam o nível de estrogénios, diminuem a libertação de LHRH pelo hipotálamo, por mecanismo de *feedback* negativo e, conseqüentemente, diminuem a testosterona. Estudos realizados em 1960 e 1970, demonstraram que este grupo de fármacos, apesar de ter uma eficácia semelhante à orquidectomia bilateral, apresentava um risco elevado de eventos tromboembólicos e mortalidade CV. Atualmente não são considerados tratamento de primeira linha<sup>6</sup>.

### Agonistas GnRH/LHRH

Os agonistas GnRH (leuprorrelina, goserrelina, triptorrelina e histrelina) são os agentes mais estudados na castração química, conhecidos mais frequentemente por agonistas LHRH<sup>22,23</sup>. São administrados na forma injetável – subcutânea ou intramuscular - em dose variável e intervalos que variam entre meses a anos. Estes agentes, ao estimularem de forma contínua - não pulsátil - a adenohipófise mantêm níveis constantemente elevados de LHRH resultando num mecanismo de *feedback* negativo nos recetores de GnRH, que cessam a secreção de LH e, conseqüentemente, a síntese de testosterona. O nível de castração terapêutico é obtido entre 2 a 4 semanas<sup>4</sup>. Após a administração da primeira dose pode ocorrer um aumento inicial transitório da testosterona, que precede o mecanismo de feedback negativo, - *flare* tumoral - e que se prolonga por um período de 7 a 10 dias. As manifestações deste surto clínico podem incluir sintomas neurológicos, por compressão da medula espinhal, dor óssea, obstrução infra-vesical, hidronefrose e lesão renal aguda<sup>24</sup>. A adição de um antiandrogénio (AA) no mesmo dia da primeira toma do análogo ou até 7 dias depois pode prevenir a incidência deste surto<sup>8,17,24,25</sup>.

## Antagonistas GnRH

Administrados mensalmente através de injeções subcutâneas (degarrelix), ligam-se de modo competitivo e reversível ao recetor GnRH na hipófise anterior, causando uma imediata cessação da secreção de LH e FSH com uma rápida diminuição da libertação de testosterona pelas células de *Leyding*, em 48 a 72 horas<sup>4,26</sup>. Ao contrário dos agonistas GnRH, os antagonistas não causam um aumento inicial de gonadotrofinas e, como tal, não se verifica o aparecimento do *flare* tumoral<sup>27</sup>. Os antagonistas apresentam eficácia semelhante aos agonistas LHRH no tratamento do CaP<sup>28</sup>.

## Antiandrogénios esteroides e não esteroides

A terapêutica antiandrogénica inclui agentes esteroides e não esteroides, administrados por via oral, que inibem competitivamente a ligação da DHT aos RA nas células prostáticas, impedindo a translocação nuclear do RA e subsequente ligação ao DNA<sup>4,29</sup>. Este mecanismo inibe a proliferação celular e desencadeia apoptose das células prostáticas. Podem ser utilizados com os agonistas LHRH para diminuir o impacto clínico do aumento inicial da testosterona ou combinados com um agonista/antagonista LHRH de modo a atingir o BAC<sup>23,30</sup>.

Os antiandrogénios não esteroides apresentam hepatotoxicidade, exigindo monitorização regular das enzimas hepáticas. A bicalutamida mostra um perfil de segurança e tolerabilidade mais favorável do que a flutamida e a nilutamida<sup>9</sup>.

Os antiandrogénios esteroides (acetato de ciproterona) são derivados sintéticos da hidroxiprogesterona e apresentam toxicidade CV e hepática<sup>31</sup>.

## Antiandrogénios de segunda geração

O acetato de abiraterona, um inibidor oral esteroide da biossíntese de androgénios, inibe irreversivelmente a isoenzima do complexo P450, CYP17, necessária para a produção de precursores de testosterona, assim como de cortisol<sup>32,33</sup>. Este agente impede a síntese de testosterona ao nível testicular, adrenal e tumoral. O aumento da ACTH em resposta à diminuição do cortisol induzida por este fármaco, resulta num aumento dos precursores dos mineralocorticoides e, por isso, o acetato de abiraterona deve ser usado juntamente com um corticoide para prevenir o hiperaldosteronismo<sup>34</sup>.

A enzalutamida, um inibidor oral seletivo dos RA impede a ligação dos androgénios aos RA.

Tanto o acetato de abiraterona como a enzutatamida são a primeira linha de tratamento do CPRC metastático juntamente com a quimioterapia com doxetaxel e cabazitaxel. Mais recentemente ambas foram aprovadas para o tratamento do CaP hormono-sensível<sup>6,35</sup>.



## Risco cardiovascular

Os doentes com CaP são sobretudo indivíduos acima da quinta década de vida e, como tal, podem apresentar FR CV ou DCV pré-estabelecida previamente ao início da TPA. O risco de DCV é maior em homens com neoplasia prostática em comparação com a população geral<sup>36-39</sup>. Além disso, há uma crescente evidência de que a TPA está associada a efeitos metabólicos e CV adversos, sendo que a DCV representa a principal causa de morte em homens com CaP<sup>38,40,41</sup>.

### Potenciais mecanismos de doença cardiovascular

Alguns mecanismos relativos à perda do efeito cardioprotetor da testosterona podem explicar a associação à DCV, quer indiretamente pela indução de alterações metabólicas (aumento de peso, redução da sensibilidade à insulina e dislipidemia), quer pela indução direta, ao nível cardíaco e vascular, de instabilidade das placas ateroscleróticas<sup>42</sup>.

A TPA está associada a obesidade sarcopénica em cerca de 70% dos doentes, sendo que mais de 90% da gordura acumulada é subcutânea. Este aumento de peso torna-se evidente nos primeiros meses de tratamento e, sobretudo, em doentes mais velhos<sup>43-46</sup>. Dois estudos prospetivos demonstraram um declínio na massa corporal magra de 2,5-3,8% ( $p < 0,001$ ) e um aumento na massa gorda de 9,4-11% ( $p < 0,001$ ) ao longo do primeiro ano de hormonoterapia<sup>43,47</sup>.

Foram, também, descritas mudanças significativas nos perfis lipídicos dos doentes. Em 2002, Smith et al. demonstraram que, após o primeiro ano de tratamento, os níveis de colesterol total, de colesterol HDL e de colesterol LDL aumentaram 9,0% ( $p < 0,001$ ), 11,3% ( $p < 0,001$ ) e 7,3% ( $p = 0,05$ ), respetivamente, em 40 homens com doença localmente avançada. Os triglicérides sofreram um aumento ainda maior, de 27% ( $p = 0,01$ )<sup>43</sup>.

Outros estudos demonstraram um aumento da resistência à insulina, da glicemia em jejum e da hemoglobina glicosilada, assim como um risco até 60% de Diabetes *Mellitus* (DM) de novo em doentes a realizar TPA, podendo manifestar-se nos primeiros 4 meses de tratamento<sup>49,50</sup>. Um estudo prospetivo, com doentes com CaP sem história prévia de DM, relatou uma redução da sensibilidade à insulina de 12,9% ( $p = 0,02$ ), um aumento da insulina plasmática em jejum de 25,9% ( $p = 0,04$ ) e um aumento da hemoglobina glicosilada de 2,9% ( $p < 0,001$ ), ao longo de 3 meses de hormonoterapia<sup>48,50</sup>.

Verificou-se um aumento da incidência de síndrome metabólica até 36-75%<sup>41,49</sup>, no entanto, com algumas diferenças em relação à sua definição clássica. Constatou-se um aumento

da gordura abdominal subcutânea ao invés da visceral, um aumento dos níveis de HDL e não houve alterações nos níveis dos marcadores inflamatórios (proteína C reativa)<sup>44,45</sup>. Além disso, não se verificou nenhuma alteração significativa nos valores tensionais, à exceção do acetato de abiraterona e da enzutatamida que demonstraram uma associação consistente à hipertensão arterial (HTA)<sup>51</sup>.

As alterações metabólicas e aterotrombóticas mencionadas criam um perfil de risco CV associado à TPA, que engloba a doença cardíaca isquémica, os acidentes cerebrovasculares, a doença arterial periférica e o tromboembolismo venoso<sup>42</sup>.

## Estudos

Dois estudos observacionais, baseados na análise de dados do *Surveillance Epidemiology and End Results Medicare*, foram dos pioneiros a investigar esta associação<sup>42</sup>.

O primeiro, levado a cabo por Keating et al. (2006), avaliou a associação entre o uso de TPA e a incidência de DM, doença das artérias coronárias (DAC), enfarte agudo do miocárdio (EAM) e morte cardíaca súbita. Contou com 73196 doentes diagnosticados com CaP localizado e com idades iguais ou superiores a 66 anos. Destes participantes, 36,9% receberam agonistas LHRH (leuprorrelina ou gosserelelina), 6,9% foram submetidos a orquidectomia bilateral e os restantes – grupo de controlo – não foram intervencionados. No grupo tratado com agonistas LHRH verificou-se um aumento do risco de DM (HR 1,44;  $p < 0,001$ ), DAC (HR 1,16;  $p < 0,001$ ), EAM (HR 1,11;  $p = 0,03$ ), e morte cardíaca súbita (HR 1,16;  $p = 0,004$ ) em comparação com o grupo de controlo. No grupo submetido a orquidectomia, apenas se verificou uma maior probabilidade de desenvolver DM (HR 1,34;  $p < 0,001$ ), mas não de DAC, EAM, nem de morte cardíaca súbita<sup>52</sup>.

Saigal et al. (2007), num estudo observacional constituído por 22816 doentes com CaP, investigaram a morbilidade CV associada aos agonistas LHRH (leuprorrelina e gosserelelina), durante um período de 5 anos. Destes doentes, 21% ( $n=4810$ ) receberam TPA e os restantes 18006 doentes pertenciam ao grupo de controlo. Após 12 meses do início do tratamento, o grupo com TPA apresentava morbilidade CV acrescida em comparação com o grupo de controlo (19% *versus* 15%;  $p < 0,001$ ). Também se encontraram diferenças significativas nos eventos CV entre os 12 a 60 meses após o início do tratamento (24% *versus* 18%;  $p < 0,001$ ). A prevalência de DM e HTA foi, também, maior no grupo submetido a terapia hormonal (HTA: 20% *versus* 17%,  $p < 0,001$ ;

DM: 7% versus 5%,  $p < 0,002$ )<sup>53</sup>. Em suma, o uso de TPA demonstrou um aumento do risco de eventos CV, de DM e de HTA.

Perante estas evidências, em 2010 foi publicado um comunicado pela *American Heart Association*, *American Cancer Society* e *American Urological Association*, enfatizando a importância de referenciar todos os doentes com CaP, que iriam iniciar terapia hormonal, para os cuidados de saúde primários, de modo a avaliar o seu risco CV<sup>44</sup>. Posteriormente, a *Food and Drug Administration* procedeu à revisão do rótulo dos agonistas LHRH, tendo incluído os possíveis riscos de DM, DCV, morte cardíaca súbita e acidentes cerebrovasculares<sup>54</sup>. Posteriormente, vários estudos observacionais, meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram sendo publicados com o objetivo de clarificar esta associação.

Uma meta-análise de 6 estudos observacionais ( $n = 295407$ ), liderada por Zhao et al. (2014), analisou a doença e mortalidade CV associada aos agonistas LHRH, agonistas LHRH associados a AA, AA em monoterapia e à orquidectomia bilateral. Verificou-se um aumento na incidência de DCV com o uso dos agonistas LHRH (HR 1,19, 95% CI: 1,04-1,36;  $p = 0,001$ ) e agonistas juntamente com AA (HR 1,46, 95% CI: 1,03-2,08;  $p = 0,04$ ), mas não com o uso de AA isolado nem com a orquidectomia bilateral. Relativamente à mortalidade CV, constatou-se um aumento associado aos análogos LHRH (HR 1,36; 95% CI: 1,10-1,68;  $p = 0,004$ ), assim como ao uso destes agentes em conjunto com AA (HR 1,44; 95% CI: 1,33-1,57;  $p = 0,001$ ). Concluindo, este estudo sugere que tanto os agonistas LHRH como a combinação destes fármacos com um AA aumentam significativamente o risco de doença e mortalidade CV<sup>55</sup>.

Outra meta-análise, baseada em 8 estudos observacionais ( $n = 414657$ ), levada a cabo por Bosco et al. (2015), comparou o risco CV associado às diferentes modalidades terapêuticas de privação androgénica. Nos doentes tratados com agonistas LHRH verificou-se um risco relativo de 1,38 de DCV (95% CI: 1,29-1,48;  $p < 0,001$ ), 1,39 de DAC (95% CI: 1,26-1,54;  $p < 0,001$ ), 1,57 de EAM (95% CI: 1,26-1,94;  $p < 0,001$ ) e 1,51 de acidente vascular cerebral (AVC) (95% CI: 1,24-1,84;  $p < 0,001$ ), em comparação com os homens que não realizaram TPA. Relativamente à orquidectomia bilateral e à monoterapia com AA, verificou-se um aumento do risco associado à DCV (RR 1,44; 95% CI: 1,28-1,62;  $p < 0,001$  e RR 1,21; 95% CI: 1,07-1,367;  $p = 0,002$ , respetivamente). Concluindo, a associação entre a TPA e o risco de DCV é superior com o uso de agonistas LHRH e com a orquidectomia. Quando comparado o uso de agonistas LHRH à ocorrência de eventos como EAM e AVC, o risco é ainda maior<sup>28,56</sup>.

O'Farrell et al. (2015) estudou a associação entre a DCV e as diferentes modalidades de TPA. Para tal, foram selecionados 41362 doentes com CaP, dos quais 26959 receberam agonistas LHRH, 10656 AA, e 3747 realizaram orquidectomia bilateral. Estes homens foram comparados com um grupo de controlo constituído por 185785 doentes sem CaP, sendo que as idades dos indivíduos de cada grupo eram equivalentes. Quando comparados ao grupo de controlo, verificou-se um aumento do risco de DCV em doentes a realizar terapia com agonistas LHRH (HR 1,21; 95% CI: 1,18-1,25), bem como nos doentes submetidos a orquidectomia bilateral (HR 1,16; 95% CI: 1,08-1,25). Os doentes a tomar AA oral apresentaram um risco menor (HR 0,87; 95% CI: 0,82-0,91). Demonstrou-se, ainda, que o risco de DCV foi maior durante os primeiros 6 meses de tratamento nos doentes que apresentavam 2 ou mais eventos CV prévios à hormonoterapia (agonistas LHRH: HR 1,91; AA: HR 1,60; orquidectomia: HR 1,79). Em suma, foi encontrada uma associação consistente entre o risco de DCV nos homens com CaP a realizar TPA, sobretudo durante os primeiros 6 meses de tratamento. Esta associação parece ainda mais evidente em indivíduos com história recente de eventos CV prévios<sup>36</sup>.

Ziehr et al. (2015) elaboraram um estudo, com o objetivo de investigar a associação entre a mortalidade CV e a TPA em doentes sem e com FR CV prévios ao tratamento. Para tal, foram selecionados 5077 doentes com CaP cT1-3N0M0 (mediana de idades de 69,5 anos) tratados com BT, dos quais 1521 (30,0%) receberam TPA adjuvante (leuprorrelina ou gossereleina com um AA). Dos 5077 homens, 2653 (52,3%) não apresentavam FR CV, 2168 (42,7%) apresentavam um FR CV (DM, dislipidemia ou HTA) e, por fim, 256 (5,0%) tinham ICC ou antecedentes de EAM. Após um seguimento de quase 5 anos, nenhuma associação significativa foi observada entre a mortalidade CV e a TPA em doentes sem FR CV ( $p = 0,64$ ). Também não se encontrou relação entre TPA e mortalidade CV no grupo de doentes com apenas um FR CV ( $p = 0,39$ ). Apenas foi encontrado um aumento significativo na mortalidade CV nos doentes com ICC ou EAM prévio à realização da terapia hormonal (HR 3,28; 95% CI: 1,01-10,64;  $p = 0,048$ ). Nestes mesmos doentes verificou-se também um aumento do risco cumulativo de incidência de mortalidade CV, ao longo de 5 anos, de 7,01% (95% CI: 2,82-13,82%) em comparação com 2,01% (95% CI: 0,38-6,45%) no grupo sem TPA. Concluindo, o risco de mortalidade CV em doentes com CaP não metastático a realizar TPA apenas foi maior naqueles com história pessoal de ICC ou EAM prévio<sup>57</sup>.

Hu JC et al. (2012) investigaram o efeito da ablação androgénica no sistema vascular periférico. Para tal, realizaram um estudo observacional constituído por 182757 homens com CaP não metastático, com idades iguais ou superiores a 66 anos. Destes doentes, 47,85% receberam agonistas LHRH (leuprorrelina ou gossereleina), 2,2% foram submetidos a orquidectomia bilateral,

sendo os restantes 50,05% pertencentes ao grupo controlo. Os autores observaram um risco aumentado de doença arterial periférica (HR 1,16; 95% CI: 1,12-1,21;  $p < 0,001$ ) e tromboembolismo venoso (HR 1,10; 95% CI: 1,04-1,15;  $p < 0,001$ ) no grupo que recebeu agonistas LHRH. O grupo que realizou orquidectomia apresentou, de forma semelhante, um aumento da doença arterial periférica (HR 1,13; 95% CI: 1,02-1,26;  $p = 0,017$ ) e tromboembolismo venoso (HR 1,27; 95% CI: 1,11-1,45;  $p < 0,001$ ). A doença arterial periférica surgiu logo nos primeiros quatro meses de tratamento, enquanto no tromboembolismo venoso, este aumento de risco não foi evidente durante os primeiros 5 meses de TPA. Os autores do estudo sugerem que a testosterona está associada a níveis mais altos de antitrombina-3 e, como tal, a supressão da testosterona pode induzir um estado de hipercoagulabilidade<sup>58</sup>.

Alguns ECRs compararam as diferenças relativamente aos efeitos CV entre os agonistas e antagonistas LHRH, nomeadamente o ensaio clínico realizado por Albertsen et al. (2014). Neste estudo, um total de 2328 doentes foram distribuídos aleatoriamente por 2 grupos para serem tratados com um agonista LHRH (leuprorrelina ou goserrelina,  $n = 837$ ) ou com um antagonista LHRH (degarrelix,  $n = 1491$ ), sendo que, em ambos os grupos, 30% dos indivíduos apresentavam DCV prévia. Concluiu-se que, nos doentes com DCV preexistente, o risco relativo de eventos ou morte CV foi 56% menor no grupo tratado com degarrelix (HR 0,44, 95% CI: 0,26-0,74;  $p = 0,002$ ). Esta diferença foi mais acentuada nos primeiros 7 meses de tratamento. Nos restantes homens, sem DCV prévia, não se verificou nenhuma diferença significativa quando comparados os 2 agentes terapêuticos<sup>59</sup>. Os autores do estudo apontam como possível explicação para esta discrepância o facto de os linfócitos T, presentes nas placas de aterosclerose, expressarem recetores GnRH que podem ser ativados pelos análogos LHRH, resultando na proliferação e ativação do fenótipo Th1. Por sua vez, as células Th1 ativam macrófagos que secretam proteases, levando à degradação da cápsula fibrótica e instabilidade da placa aterosclerótica. Pelo contrário, os antagonistas LHRH não têm a capacidade de estimular os linfócitos T, mantendo, assim, a estabilidade da placa. Por outro lado, os receptores de FSH têm um efeito pró-aterogénico na dinâmica do endotélio, levando à acumulação de gordura subendotelial que aumenta o risco CV. Enquanto os antagonistas LHRH suprimem, de forma sustentada, a LH e a FSH, os agonistas LHRH inibem primariamente a LH havendo apenas uma supressão parcial de FSH ao longo do tempo. Por estes motivos os antagonistas demonstraram ser menos nefastos a nível CV<sup>59</sup>.

Outro estudo investigou os efeitos dos agonistas e antagonistas LHRH em placas ateroscleróticas que foram previamente induzidas na artéria carótida de ratinhos ApoE -/-. Os ratinhos receberam degarrelix ou leuprorrelina durante 4 semanas, à exceção do grupo de

controlo, não intervencionado. Verificou-se que a leuprorrelina estava associada a um aumento da necrose na placa e infiltração de macrófagos, tornando essas placas mais suscetíveis à ruptura, enquanto o tratamento com degarelix não foi associado a esta alteração histológica<sup>60</sup>.

Um modelo com 46 ratinhos *knockout* para recetores de lipoproteína de baixa densidade investigou os efeitos metabólicos e ateroscleróticos induzidos pelas diferentes modalidades de TPA, durante 4 meses. Os ratinhos foram distribuídos de forma aleatória para receberem tratamento com leuprorrelina (n =12), degarelix (n =12) ou para serem submetidos a orquidectomia (n =9), sendo os restantes (n =13) pertencentes ao grupo de controlo. Verificou-se que, no grupo intervencionado com antagonista LHRH, a adiposidade não diferiu significativamente em relação ao grupo de controlo, ao contrário dos grupos intervencionados com agonista LHRH ou orquidectomia que obtiveram um aumento significativo do tamanho dos adipócitos ( $p =0,015$  e  $p =0,022$ , respetivamente). A área da placa de aterosclerose nos ratinhos tratados com leuprorrelina e orquidectomia foi maior do que a área no grupo de controlo ( $p >0,005$  e  $p =0,002$ , respetivamente), mas não foi significativamente superior nos ratinhos tratados com degarelix. De forma semelhante, a área de necrose das placas ateroscleróticas de ratinhos tratados com degarelix foi significativamente menor comparativamente à leuprorrelina ( $p =0,011$ ) e à orquidectomia ( $p =0,002$ ). Globalmente, as maiores alterações metabólicas e ateroscleróticas ocorreram com a realização da orquidectomia seguida da leuprorrelina. Pelo contrário, o degarelix induziu poucas mudanças e foi semelhante ao grupo de controlo<sup>40</sup>. Os autores apontam como explicação o facto de os níveis mais altos de FSH potenciarem os efeitos pró-trombóticos da orquidectomia<sup>40</sup>. Efetivamente, entre as diversas modalidades de TPA, a orquidectomia bilateral, devido à perda do mecanismo de *feedback* negativo das células de *Sertoli*, é a que resulta em níveis mais elevados de FSH<sup>4</sup>.

Um estudo retrospectivo (n =14715), liderado por Chen et al. (2017), comparou o risco de EAM e AVC entre a orquidectomia bilateral (n =3578) e os agonistas LHRH (n =11137) em doentes com CaP. Durante o primeiro ano e meio de seguimento, verificou-se um aumento estatisticamente significativo na ocorrência de EAM ou AVC no grupo submetido a orquidectomia (HR 1,40; 95% CI: 1,04-1,88,  $p =0,027$ ) em relação ao grupo que recebeu agonistas LHRH. No entanto, após este período de tempo, verificou-se um risco semelhante em ambos os grupos (HR 1,05; 95% CI: 0,85-1,30;  $p =0,653$ ). Globalmente, este estudo demonstrou que o risco de eventos CV isquémicos associado à orquidectomia apenas foi superior durante o primeiro ano e meio de terapia. Os autores salientam o facto de alguns estudos evidenciarem a obtenção de níveis séricos de testosterona inferiores com a orquidectomia em relação aos agonistas LHRH, potenciando,

assim, o efeito metabólico aterotrombótico induzido pela supressão da testosterona<sup>61,62</sup>. Referem, ainda, o facto de a FSH promover a acumulação lipídica subendotelial e, conseqüentemente, aumentar o risco de DCV nos doentes que realizam orquidectomia bilateral<sup>63,64</sup>. A aproximação entre os riscos após o primeiro ano e meio de terapia sugere que os agonistas LHRH poderão ter um efeito cumulativo de DCV ao longo do tratamento<sup>61</sup>.

Relativamente aos AA de segunda geração, estes fármacos demonstraram melhorar a sobrevida em doentes com CPRC e, mais recentemente, em doentes com cancro metastático hormono-sensível<sup>6</sup>. Ao contrário dos AA de primeira geração, cuja maioria dos estudos não evidenciaram associação entre o seu uso em monoterapia e o risco de DCV, estes novos agentes parecem ter efeitos CV nefastos. Lacovelli et al. (2018), numa meta-análise de estudos prospetivos, estudaram o risco CV associado aos AA de segunda geração num total de 8660 doentes. Os autores verificaram um aumento do risco de eventos cardíacos de 36% (95% CI: 1,13-1,64;  $p = 0,001$ ) com o uso destes agentes. A incidência da toxicidade cardíaca com o acetato de abiraterona ( $n = 2878$ ) foi de 13,7%, representando um aumento significativo em relação ao grupo de controlo ( $n = 3928$ ) (RR 1,41; 95% CI: 1,21-1,64,  $p < 0,001$ ). Relativamente à enzalutamida ( $n = 1854$ ), a incidência da toxicidade cardíaca foi 8,6%, o que não representou um aumento significativo quando comparado com o grupo de controlo (RR 1,25; 95% CI: 0,99-1,59;  $p = 0,3$ ). Estes agentes mostraram, também, uma associação com o aumento do risco de HTA de 98% (95% CI: 1.62-2.43;  $p = 0,001$ ). A incidência de HTA com o uso de acetato de abiraterona foi 26,2% e com a enzalutamida foi 10,5%, ambos representaram um aumento significativo em relação ao grupo placebo (RR 1,79; 95% CI: 1,45-2,21;  $p < 0,001$  e RR 2,66; 95% CI: 1,94-3,66;  $p < 0,001$ , respetivamente). Globalmente, este estudo demonstrou que o acetato de abiraterona aumentou significativamente o risco de toxicidade cardíaca, bem como de HTA, enquanto a enzalutamida apenas aumentou o risco de HTA<sup>51</sup>.

Mais recentemente, Bretagne et al. (2020), num estudo observacional, compararam o risco CV do acetato de abiraterona em relação às outras modalidades terapêuticas de privação androgénica (agonistas e antagonistas LHRH, AA não esteroides e AA esteroides). O acetato de abiraterona foi mais frequentemente associado a taquiarritmia, insuficiência cardíaca (IC), hipocaliémia, HTA e edema (13,6% *versus* 6%;  $p < 0,0001$ ). Estas evidências são consistentes com o hiperaldosteronismo induzido por este fármaco, mas não pelos restantes subtipos de hormonoterapia<sup>65</sup>.

Dois ECRs estão atualmente a ser desenvolvidos com o objetivo de abordar algumas das principais questões sobre a associação entre a TPA e o risco CV.

Um deles, *RADICAL-PC*, combina 2 estudos prospectivos, com o objetivo de identificar os fatores associados ao desenvolvimento de DCV em homens com CaP a realizarem TPA e, posteriormente, testará uma abordagem sistemática num grupo de doentes intervencionados, de modo a modificar os seus fatores de risco CV. Este estudo caracterizou detalhadamente a população (n =2492) em relação à presença de FR CV e DCV prévia, sendo que todos os fatores foram ajustados, para tornar o estudo elegível. Os resultados mais recentes sugerem que o rastreio dos FR CV em homens com CaP, sobretudo naqueles que vão ser submetidos a TPA, apresenta alto benefício para que as estratégias preventivas possam ser implementadas de forma adequada e os efeitos adversos minimizados<sup>66,67</sup>.

Por sua vez, o estudo *PRONOUNCE* visa comparar a segurança CV entre a leuprorrelina e o degarelix, em doentes com CaP avançado e DCV prévia ao tratamento. O objetivo deste ensaio clínico é verificar se o tratamento com um antagonista LHRH está associado a um menor risco de eventos CV em comparação com o tratamento com um agonista LHRH<sup>68,69</sup>.

Bahtia et al. (2016) desenvolveram um algoritmo “ABCDE” com o objetivo de controlar o risco CV e prevenir a incidência de DCV em doentes com CaP a realizarem TPA. “A”, de “*awareness and aspirin*”: medicar com 81mg/dia de aspirina para prevenção primária e secundária; “B”, de “*blood pressure*”: alvo inferior 140/90 mmHg; aconselha um IECA devido ao benefício na mortalidade de doentes com diabetes mellitus e DCV; “C”, de “*cholesterol and cigarettes*”: uma estatina em dose elevada para doentes com DCV pré-existente ou dislipidemia; cessação tabágica; “D”, de “*diet and diabetes*”: monitorização regular da glicemia; se doente diabético, fazer tratamento de eleição com metformina, devido aos seus efeitos benéficos na Síndrome Metabólica; dieta rica em frutas e vegetais e pobre em gorduras saturadas, consumo adequado de vitamina D (600 IU/dia) e de cálcio (1200 mg/dia); “E”, de “*exercise*”: 150 minutos por semana se treino de baixa intensidade ou 75 minutos por semana se de alta intensidade. Os autores recomendaram um seguimento de 3 em 3 meses durante o primeiro ano de TPA<sup>39</sup>.

### Abordagem aos doentes com cancro da próstata a realizar terapia de privação androgénica

Os doentes com CaP devem ser monitorizados de modo a garantir a adesão ao tratamento, avaliar a resposta e os efeitos laterais da hormonoterapia e identificar precocemente a progressão para CPRC. Além da vigilância clínica, estes doentes devem realizar medições regulares dos níveis séricos da PSA e da testosterona.



A abordagem a cada doente deve ser individualizada e multidisciplinar. Deve-se realizar uma anamnese e exame objetivo completos e solicitar análises clínicas a todos os doentes com CaP. Consoante os fatores de risco CV encontrados, poderá ser benéfico referenciar estes doentes para os cuidados de saúde primários e, em caso de DCV pré-estabelecida, referenciar para cardiologia ou cardio-oncologia.

Medidas dietéticas devem ser implementadas em todos os doentes, nomeadamente uma dieta equilibrada, rica em frutas e legumes e restrita em gorduras saturadas e hidratos de carbono, para minimizar os efeitos metabólicos induzidos pela TPA na dislipidemia, na resistência à insulina e na DM<sup>6</sup>.

Segundo as linhas de orientação da EAU, de modo a prevenir a diminuição da densidade mineral óssea e o aumento do risco de fraturas consequente à castração, é recomendado, na ausência de fatores de risco associados, a medição da densidade mineral óssea, dos níveis de vitamina D e cálcio séricos de 2 em 2 anos. O tratamento deverá ser individualizado, no entanto, num doente cuja densidade mineral óssea seja inferior a -2,5 e tenha um ou mais fatores de risco, fraturas vertebrais ou fraturas na anca, o uso de bifosfonatos deverá ser ponderado<sup>30,70,71</sup>.

A prática de pelo menos 150 minutos por semana de exercício físico está recomendada segundo as linhas de orientação da *American Cancer Society*. Estudos mostraram que os exercícios aeróbios e os treinos de resistência reduzem as citocinas pró-inflamatórias e diminuem a fadiga induzida pela TPA<sup>39</sup>.

A cessação tabágica deve ser enfatizada, tendo em consideração que o tabaco causa inflamação sistémica, aumenta o risco trombótico e o seu consumo aliado a níveis de testosterona diminuídos, acelera a aterosclerose. Além disso, os fumadores têm um maior risco de morte e recorrência de CaP<sup>6</sup>.

Deve-se monitorizar - e medicar, se necessário, - o perfil lipídico, sendo que as estatinas constituem a terapêutica de primeira linha, em paralelo com o doseamento periódico dos valores da hemoglobina glicosilada e o controlo das tensões arteriais dos doentes<sup>8</sup>. Além da avaliação e monitorização dos FR CV, o urologista deve considerar as diferentes opções de TPA e ter sempre em consideração o risco/benefício do tratamento, sobretudo em doentes com elevado risco de complicações CV.

## Conclusão

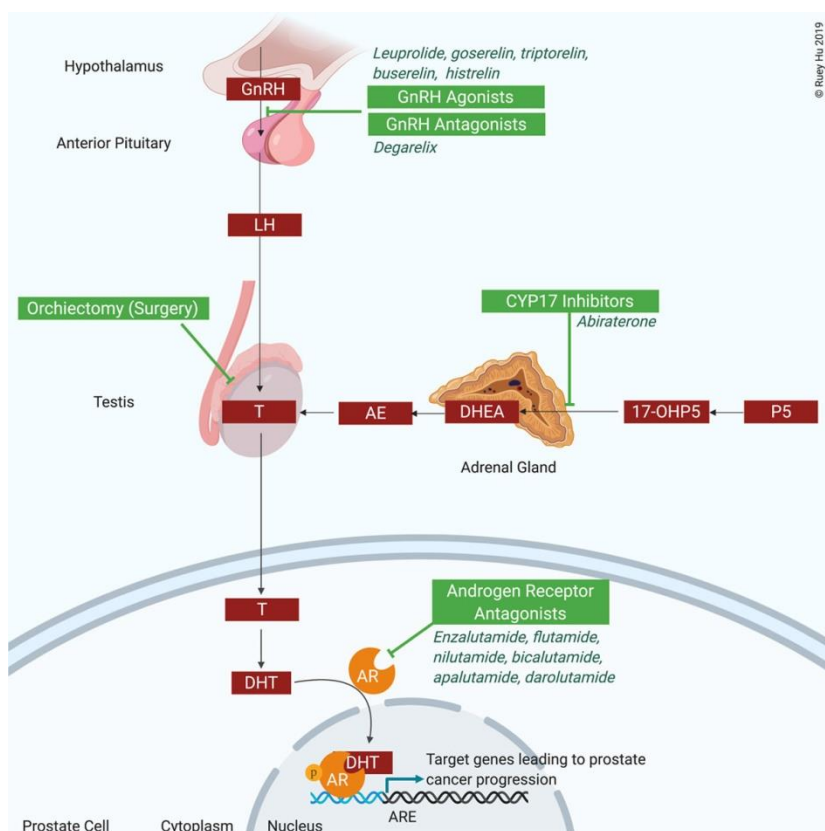
Com base no efeito cardioprotetor da testosterona, inúmeros estudos foram e estão atualmente a ser desenvolvidos com o objetivo de clarificar o efeito CV da TPA nos doentes com CaP. Os artigos publicados demonstraram que a TPA está associada ao desenvolvimento de obesidade sarcopénica, síndrome metabólica, dislipidemia, aterosclerose e DM, que potenciam a ocorrência de inúmeros eventos – AVC, EAM, morte cardíaca súbita, tromboembolismo venoso – e de doença CV como a DAC e a doença arterial periférica. Segundo os ensaios clínicos, os efeitos nefastos a nível CV surgem logo no primeiro ano de tratamento, com um pico ao sexto mês após o início da terapia. No entanto, este risco permanece no tratamento a longo prazo.

O risco CV difere consoante o agente hormonoterápico escolhido, sendo os resultados dos estudos contraditórios entre si. No entanto, verifica-se consenso em relação à associação do uso de agonistas LHRH ou destes agentes juntamente com AA e o risco aumentado de DCV. Na maioria dos estudos, a orquidectomia obteve uma associação semelhante. A monoterapia com AA de primeira geração apresentou o menor risco CV, ao contrário dos novos agentes, o acetato de abiraterona e a enzalutamida, que foram associados a um aumento da incidência de HTA. Relativamente ao antagonista LHRH, degarelix, este agente demonstrou ser igualmente eficaz do ponto de vista oncológico comparativamente aos agonistas LHRH, no entanto, considerando o seu mecanismo de ação diferente, assim como o seu perfil farmacodinâmico, poderá ter algumas vantagens, sobretudo nos doentes com DCV pré-existente. Estas evidências, no entanto, deverão ser reforçadas por mais ensaios clínicos para definir os benefícios do degarelix sobre os agonistas LHRH.

Porém, é de salientar, que alguns estudos apenas demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre a ablação androgénica e o risco CV em doentes idosos e/ou com DCV prévia, sugerindo um efeito da TPA na destabilização da(s) placa(s) aterosclerótica(s) pré-existente(s), que poderá conduzir à formação de um trombo oclusivo ou êmbolo e precipitar um evento CV agudo como o EAM e o AVC.

Tendo em consideração o impacto CV da hormonoterapia nos doentes com CaP, tipicamente acima da quinta década de vida, assim como o aumento da incidência da DCV com o envelhecimento, torna-se importante a realização de mais ensaios clínicos para definir corretamente os riscos e os benefícios da TPA, de modo a direcionar o tratamento para aqueles doentes nos quais os benefícios são mais evidentes. Torna-se, também, importante o desenvolvimento de estratégias para prevenir a morbilidade relacionada com este tratamento.

## Apêndice



**Figura 1** - Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e alvos de ação da terapia hormonal

**Abreviaturas:** 17-OHP5: 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolone; AE: androstenedione; AR: androgen receptor; DHEA: dihydroepiandrosterone; DHT: dihydrotestosterone; GnRH: gonadotropin releasing hormone; LH: luteinizing hormone; P5: pregnenolone; T: testosterone

**Retirado de:** Hu J-R, Duncan MS, Morgans AK, Brown JD, Meijers WC, Freiberg MS, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer: Contemporary Meta-Analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(3):e55-e64.

Tabela I- Efeitos cardiovasculares e metabólicos da terapia de privação androgénica

Fator de risco CV	Efeitos secundários à TPA	Referências
<b>Obesidade sarcopénica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em 70% dos pacientes;</li> <li>Evidente nos primeiros meses de tratamento;</li> <li>Mais notória nos idosos;</li> </ul> <p><u>Primeiro ano de tratamento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Declínio na massa magra: 2,5-3,8%</li> <li>Aumento na massa gorda: 9,4-11%</li> </ul>	Smith et al. <sup>43</sup> Levine et al. <sup>44</sup> Gupta et al. <sup>45</sup> Hamilton et al. <sup>46</sup> Smith et al. <sup>47</sup>
<b>Dislipidemia</b>	<p><u>Primeiro ano de tratamento:</u></p> <p><u>Aumento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Colesterol total: 9,0%</li> <li>Colesterol HDL: 11,3%</li> <li>Colesterol LDL: 7,3%</li> <li>Triglicédeos: 27%</li> </ul>	Smith et al. <sup>43</sup>
<b>Diabetes mellitus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resistência à insulina</li> <li>Incidência de DM até 60%</li> <li>Aumento da HbA1c</li> </ul> <p><u>Primeiros 3 meses de tratamento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução da sensibilidade à insulina: 12,9%</li> <li>Aumento da insulina em jejum: 25,9%</li> <li>Aumento da hemoglobina glicosilada: 2,9%</li> </ul>	Smith et al. <sup>48</sup> Tzortzis et al. <sup>49</sup> Lester et al. <sup>50</sup>
<b>Síndrome metabólica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da incidência até 36-75%</li> </ul>	Rezaei et al. <sup>41</sup> Levine et al. <sup>44</sup> Gupta et al. <sup>45</sup> Tzortzis et al. <sup>49</sup>
<b>HTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apenas com acetato de abiraterona e enzalutamida;</li> <li>Superior com acetato de abiraterona;</li> </ul>	Lacovelli et al. <sup>51</sup>

**Abreviaturas:** **DM:** diabetes mellitus; **CV:** cardiovascular; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **HTA:** hipertensão arterial; **TPA:** terapia de privação androgénica

**Tabela II – Resumo dos estudos que investigaram a associação entre a hormonoterapia e os efeitos cardiovasculares**

Estudo	n	Eventos Cardiovasculares	Agente hormonoterápico
Keating et al. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2006	73196	1. DM 2. DAC 3. EAM 4. Morte Cardíaca Súbita	<b>Agonistas LHRH:</b> DM: HR 1,44; $p < 0,001$ DAC: HR 1,16; $p < 0,001$ EAM: HR 1,11; $p = 0,03$ Morte cardíaca súbita: HR 1,16; $p = 0,004$  <b>Orquidectomia:</b> DM: HR 1,34; $p < 0,001$
Saigal et al. <i>American Cancer Society</i> , 2007	22816	1. Morbilidade CV 2. DM 3. HTA	<b>Agonistas LHRH:</b> Morbilidade CV no 1º ano de HT: 19%; $p < 0,001$ Morbilidade CV no 1º-5º ano de HT: 24%; $p < 0,001$ HTA: 20%; $p < 0,001$ DM: 7%; $p < 0,002$
Zhao et al. <i>PLoS One</i> , 2014	295407	1. DCV 2. MCV	<b>Agonistas LHRH:</b> DCV: HR 1,19, $p = 0,001$ MCV: HR 1,36; $p = 0,004$  <b>Agonistas LHRH e AA:</b> DCV: HR 1,46; $p = 0,04$ MCV: HR 1,44; $p = 0,001$
Bosco et al. <i>European Urology</i> , 2015	414657	1. DCV 2. DAC 3. EAM 4. AVC	<b>Agonistas LHRH:</b> DCV: RR 1,38, $p < 0,001$ DAC: RR 1,39, $p < 0,001$ EAM: RR 1,57, $p < 0,001$ AVC: RR 1,51, $p < 0,001$  <b>Orquidectomia bilateral:</b> DCV: RR 1,44, $p < 0,001$  <b>AA:</b> DCV: RR 1,21, $p = 0,002$
O'Farrell et al. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2015	41362	1. DCV	<b>Agonistas LHRH:</b> DCV: HR 1,21 DCV nos 1ºs 6 meses de HT em doentes com FR CV: HR 1,91  <b>Orquidectomia bilateral:</b> DCV: HR 1,16 DCV nos 1ºs 6 meses de HT em doentes com FR CV prévios: HR 1,79  <b>AA:</b> DCV: HR 0,87 DCV 1ºs 6 meses de HT em doentes com FR CV prévios: HR 1,60;
Ziehr et al. <i>BJU International</i> , 2015	5077	1. MCV	<b>Agonistas LHRH e AA:</b> MCV em doentes com IC/EAM prévios: HR 3,28; $p = 0,048$

<p>Hu JC et al. <i>European Urology</i>, 2012</p>	<p>182757</p>	<p>1. DAP 2. TEV</p>	<p><b>Agonista LHRH:</b> DAP: HR 1,16, <math>p &lt; 0,001</math> TEV: HR 1,10, <math>p &lt; 0,001</math></p> <p><b>Orquidectomia:</b> DAP: HR 1,13, <math>p = 0,017</math> TEV: HR 1,27, <math>p &lt; 0,001</math></p>
<p>Alberstein et al. <i>European Urology</i>, 2014</p>	<p>2328</p>	<p>1. DCV 2. MCV</p>	<p><b>Antagonistas LHRH:</b> DCV/MCV em doentes com DCV preexistente: RR: 56% menor <i>versus</i> Agonistas LHRH</p>
<p>Chen et al. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2017</p>	<p>14715</p>	<p>1. EAM ou AVC</p>	<p><b>Orquidectomia:</b> EAM/AVC, no 1º 1,5 ano de HT: HR 1,40; <math>p = 0,027</math></p>
<p>Lacovelli et al. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i>, 2018</p>	<p>8660</p>	<p>1. Toxicidade Cardíaca 2. HTA</p>	<p><b>Acetato de abiraterona:</b> Toxicidade cardíaca: RR 1,41; <math>p &lt; 0,001</math> HTA: RR 1,79; <math>p &lt; 0,001</math></p> <p><b>Enzalutamida:</b> HTA: RR 2,66; <math>p &lt; 0,001</math></p>

**Abreviaturas:** AA- antiandrogénio; AVC- acidente vascular cerebral; CV- cardiovascular; DAC- doença das artérias coronárias; DAP- doença arterial periférica; DCV- doença cardiovascular; DM- diabetes mellitus; EAM- enfarte agudo do miocárdio; FR- fatores de risco; HT- hormonoterapia; HTA- hipertensão arterial; HR- *hazard ratio*; IC- insuficiência cardíaca; LHRH- hormona libertadora da hormona luteinizante; RR- *relative risk*; TEV- tromboembolismo venoso

Tabela III - Algoritmo “ABCDE” proposto por Bhatia et al.

<b>A</b>	<i>awareness and aspirin</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alerta sinais e sintomas de DCV</li> <li>81mg/dia de aspirina para prevenção primária e secundária</li> </ul>
<b>B</b>	<i>blood pressure</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alvo &lt;140/90 mmHg</li> </ul>
<b>C</b>	<i>cholesterol and cigarettes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estatina em alta dose em doentes com DCV pré-existente ou dislipidemia;</li> <li>Cessaçãõ tabágica</li> </ul>
<b>D</b>	<i>diet and diabetes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorização da glicemia;</li> <li>Doente diabético deve ser tratado com metformina, se possível;</li> <li>Dieta rica em frutas e vegetais e pobre em gorduras saturadas, consumo adequado de vitamina D (600IU/dia) e de cálcio (1200mg/dia)</li> </ul>
<b>E</b>	<i>exercise</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>150minutos por semana de treino de baixa intensidade ou 75minutos por semana de treino de alta intensidade</li> </ul>

**Abreviaturas:** DCV- doença cardiovascular;

**Adaptado de:** Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation*. 2016;133(5):537–41.

## Bibliografia

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
3. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1749–57.
4. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1):24–38.
5. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2–3):413–27.
6. Gupta D, Lee Chuy K, Yang JC, Bates M, Lombardo M, Steingart RM. Cardiovascular and Metabolic Effects of Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Oncol Pract.* 2018;14(10):580–7.
7. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA.* 2017;317(24):2532.
8. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630–42.
9. Mottet N, Cornford P, Santis MD, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, et al. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER.* 2019:28.
10. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119–34.
11. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618–29.
12. Basu S, Tindall DJ. Androgen action in prostate cancer. *Horm Cancer.* 2010;1(5):223–8.
13. Rove KO, Crawford ED, Perachino M, Morote J, Klotz L, Lange PH, et al. Maximal testosterone suppression in prostate cancer-free vs total testosterone. *Urology.* 2014;83(6):1217–22.
14. Gründker C, Emons G. The Role of Gonadotropin-Releasing Hormone in Cancer Cell Proliferation and Metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:187.
15. Schulman CC, Irani J, Morote J, Schalken JA, Montorsi F, Chlosta PL, et al. Testosterone measurement in patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;58(1):65–74.
16. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther.* 2013;140(3):223–38.
17. Greiman AK, Keane TE. Approach to Androgen Deprivation in the Prostate Cancer Patient with Pre-existing Cardiovascular Disease. *Curr Urol Rep.* 2017;18(6):41.
18. Zhou Z-R, Liu S-X, Zhang T-S, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(3):1313–20.
19. Ceder Y, Bjartell A, Culig Z, Rubin MA, Tomlins S, Visakorpi T. The Molecular Evolution of Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus.* 2016;2(5):506–13.
20. Smith MR. Side effects of androgen deprivation therapy. UptoDate [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/side-effects-of-androgen-deprivation-therapy?search=Side%20effects%20of%20androgen%20deprivation%20therapy&source=>



- search\_result&selectedTitle=1~125&usage\_type=default&display\_rank=1. Consultado pela última vez a 2021/04/24.
21. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. *Eur Urol*. Maio de 2015;67(5):825–36.
  22. Beyer DA, Amari F, Thill M, Schultze-Mosgau A, Al-Hasani S, Diedrich K, et al. Emerging gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opinion Emerg Drugs*. 2011;16(2):323–40.
  23. Hu J-R, Duncan MS, Morgans AK, Brown JD, Meijers WC, Freiberg MS, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer: Contemporary Meta-Analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(3):e55-e64.
  24. Clinton TN, Woldu SL, Raj GV. Degarelix versus luteinizing hormone-releasing hormone agonists for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(8):825–32.
  25. Kittai AS, Blank J, Graff JN. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists in Prostate Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(12):599–602, 604–6.
  26. Shore ND. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2013;5(1):11–24.
  27. Shore ND, Abrahamsson P-A, Anderson J, Crawford ED, Lange P. New considerations for ADT in advanced prostate cancer and the emerging role of GnRH antagonists. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(1):7–15.
  28. Agarwal M, Canan T, Glover G, Thareja N, Akhondi A, Rosenberg J. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(10):91.
  29. Rathkopf D, Scher HI. Androgen Receptor Antagonists in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer J*. 2013;19(1):43–9.
  30. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467–79.
  31. Mottet N, Cornford P, Santis MD, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER. 2019:28.
  32. Rehman Y, Rosenberg J. Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2012; 6:13-8.13.
  33. Crawford ED, Shore ND, Petrylak DP, Higano CS, Ryan CJ. Abiraterone acetate and prednisone in chemotherapy-naïve prostate cancer patients: rationale, evidence and clinical utility. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(5):319–33.
  34. Attard G, Reid AHM, Auchus RJ, Hughes BA, Cassidy AM, Thompson E, et al. Clinical and Biochemical Consequences of CYP17A1 Inhibition with Abiraterone Given with and without Exogenous Glucocorticoids in Castrate Men with Advanced Prostate Cancer. *J Clinl Endocrinol Metab*. 2012;97(2):507–16.
  35. Vasaitis TS, Bruno RD, Njar VCO. CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;125(1–2):23–31.
  36. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Hemelrijck MV. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(11):1243-51.
  37. Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, Ingelsson E, Bratt O, Bill-Axelsson A, et al. Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the Population-Based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3448–56.
  38. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. Outubro de 2014;32(30):3436–48.

39. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation*. 2016;133(5):537–41.
40. Hopmans SN, Duivenvoorden WCM, Werstuck GH, Klotz L, Pinthus JH. GnRH antagonist associates with less adiposity and reduced characteristics of metabolic syndrome and atherosclerosis compared with orchiectomy and GnRH agonist in a preclinical mouse model. *Urol Oncol*. 2014;32(8):1126–34.
41. Rezaei MM, Rezaei MM, Ghoreifi A, Kerigh BF. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer undergoing intermittent androgen-deprivation therapy. *Can Urol Assoc J*. 2016;10(9–10):E300–305.
42. Melloni C, Roe MT. Androgen deprivation therapy and cardiovascular disease. *Urol Oncol*. 2020;38(2):45–52.
43. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):599–603.
44. Levine GN, D’Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: Endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*. 2010;121(6):833–40.
45. Gupta D, Salmane C, Slovin S, Steingart RM. Cardiovascular Complications of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(8):61.
46. Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, Wentworth J, Lim-Joon D, Bolton D, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: Increase in visceral fat secondary to androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):377–83.
47. Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology*. 2004;63(4):742–5.
48. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1305–8.
49. Tzortzis V, Samarinas M, Zachos I, Oeconomou A, Pisters LL, Bargiota A. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones (Athens)*. 2017;16(2):115–23.
50. Mason M, Lester J. Cardiovascular effects of hormone therapy for prostate cancer. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015; 23;7:129-38.
51. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(3):e645–53.
52. Keating NL, O’Malley AJ, Smith MR. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448–56.
53. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*. 2007;110(7):1493–500.
54. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Update to Ongoing Safety Review of GnRH Agonists and Notification to Manufacturers of GnRH Agonists to Add New Safety Information to Labeling Regarding Increased Risk of Diabetes and Certain Cardiovascular Diseases; Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-update-ongoing-safety-review-gnrh-agonists-and-notification>. Consultado pela última vez a 2021/03/03.

55. Zhao J, Zhu S, Sun L, Meng F, Zhao L, Zhao Y, et al. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer Is Associated with Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Meta-Analysis of Population-Based Observational Studies. Kyprianou N, editor. *PLoS One*. 2014;9(9):e107516.
56. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, Adolfsson J, Keating NL, Van Hemelrijck M. Quantifying Observational Evidence for Risk of Fatal and Nonfatal Cardiovascular Disease Following Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;68(3):386–96.
57. Ziehr DR, Chen M-H, Zhang D, Braccioforte MH, Moran BJ, Mahal BA, et al. Association of androgen-deprivation therapy with excess cardiac-specific mortality in men with prostate cancer: ADT and cardiac-specific mortality in men with prostate cancer. *BJU Int*. 2015;116(3):358–65.
58. Hu JC, Williams SB, O'Malley AJ, Smith MR, Nguyen PL, Keating NL. Androgen-Deprivation Therapy for Nonmetastatic Prostate Cancer Is Associated With an Increased Risk of Peripheral Arterial Disease and Venous Thromboembolism. *Eur Urol*. 2012;61(6):1119–28.
59. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular Morbidity Associated with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists and an Antagonist. *Eur Urol*. 2014;65(3):565–73.
60. Knutsson A, Hsiung S, Celik S, Rattik S, Mattisson IY, Wigren M, et al. Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Sci Rep*. 2016;6(1):26220.
61. Chen D-Y, See L-C, Liu J-R, Chuang C-K, Pang S-T, Hsieh I-C, et al. Risk of Cardiovascular Ischemic Events After Surgical Castration and Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy for Prostate Cancer: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3697–705.
62. Zaitso M, Yamanoi M, Mikami K, Takeshima Y, Okamoto N, Imao S, et al. Surgical Castration in Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer Patients Can Be an Alternative for Medical Castration. *Adv Urol*. 2012;2012:1–5.
63. Aurelian R, Christophe P, Philippe C, Martine A, Yves A, Anne C, et al. Expression of Follicle-Stimulating Hormone Receptor in Tumor Blood Vessels. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1621-30.
64. Liu X, Chan HC, Ding G, Cai J, Song Y, Wang T, et al. FSH regulates fat accumulation and redistribution in aging through the Gai/Ca(2+)/CREB pathway. *Aging Cell*. 2015;14(3):409–20.
65. Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Pariente A, Shaffer CM, Malouf GG, Dureau P, et al. Heart failure and atrial tachyarrhythmia on abiraterone: A pharmacovigilance study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2020;113(1):9–21.
66. Leong DP, Fradet V, Shayegan B, Duceppe E, Siemens R, Niazi T, et al. Cardiovascular Risk in Men with Prostate Cancer: Insights from the RADICAL PC Study. *J Urol*. 2020;203(6):1109–16.
67. McMaster University. The Role of Androgen Deprivation Therapy In Cardiovascular Disease - A Longitudinal Prostate Cancer Study (RADICAL PC1) & A RANdomized Intervention for Cardiovascular and Lifestyle Risk Factors in Prostate Cancer Patients (RADICAL PC2) [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127631>. Consultado pela última vez a 2021/04/13.
68. Melloni C, Slovin SF, Blemings A, Goodman SG, Evans CP, Nilsson J, et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide for Advanced Prostate Cancer. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(1):70–81.
69. Ferring Pharmaceuticals. A Multi-Center, Randomized, Assessor-Blind, Controlled Trial Comparing the Occurrence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACEs) in Patients With Prostate Cancer and Cardiovascular Disease Receiving Degarelix (Gonadotropin-

Releasing Hormone (GnRH) Receptor Antagonist) or Leuprolide (GnRH Receptor Agonist) [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663908>. Consultado pela última vez a 2021/03/10.

70. Coleman R, Hadji P, Body J-J, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650–63.
71. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2916–46.