



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

DIANA BRANDÃO CASCAIS DE SÁ

***PREVENÇÃO E CONTROLO DOS EFEITOS
ADVERSOS DO TRATAMENTO HORMONAL DO
CARCINOMA DA PRÓSTATA***
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
CARLOS ALBERTO BASTOS FERREIRA
LORENZO OLIVEIRA MARCONI**

FEVEREIRO/2013

Índice

1. Resumo	4
2. <i>Abstract</i>	6
3. Introdução	8
4. Materiais e métodos	12
5. Resultados	
5.1. Efeitos adversos secundários ao hipogonadismo	
5.1.1. Alterações da composição corporal	13
5.1.2. Fadiga, sarcopenia e fragilidade	14
5.1.3. Metabolismo da glucose e resistência à insulina	16
5.1.4. Anemia e outras alterações metabólicas	17
5.1.5. Disfunção sexual	18
5.1.6. Osteoporose e fracturas	20
5.1.7. Alterações do perfil lipídico	24
5.1.8. Síndrome metabólica e risco cardiovascular	25
5.1.9. Sintomas vasomotores	28
5.1.10. Ginecomastia e imagem corporal	31
5.1.11. Humor, cognição e qualidade de vida	33

5.2. Outros efeitos adversos	
5.2.1. Hepatotoxicidade	35
5.2.2. Sintomas gastro-intestinais	36
5.2.3. Pneumonite intersticial	36
5.2.4. Atraso na adaptação à escuridão	37
5.2.5. Intolerância ao álcool	37
6. Conclusão	39
7. Referências bibliográficas	41

1. Resumo

O carcinoma da próstata é o tumor sólido mais comum no homem, sendo actualmente uma grande quantidade de doentes tratada com recurso ao bloqueio androgénico. Este causa efeitos adversos a nível ósseo, cardiovascular, metabólico, cognitivo, hematológico e sexual, entre outros. Este trabalho visa rever a literatura acerca das estratégias de prevenção e tratamento dos referidos efeitos adversos por forma a melhorar a qualidade de vida dos doentes. Foi realizada uma pesquisa na base de dados da PubMed, seleccionando artigos em inglês publicados desde 2000. Referências adicionais foram retiradas dos artigos seleccionados. O controlo dos efeitos adversos do bloqueio androgénico é feito através da adopção de medidas higieno-dietéticas, de alterações do estilo de vida, da suplementação vitamínica, do exercício físico de resistência, da evicção de factores de risco (sobretudo álcool e tabaco) e do acompanhamento psicológico. Estes, complementados por uma monitorização do perfil metabólico, ósseo, cardiovascular e hepático do doente e de rastreios periódicos da patologia mais frequente (dislipidémia, diabetes, perda de densidade óssea e anemia), asseguram o acompanhamento adequado do doente. O tratamento farmacológico adquire um papel importante na perda de densidade óssea (bisfosfonatos), na diabetes (anti-diabéticos orais ou insulina), na dislipidémia (estatinas), na disfunção sexual (inibidores da fosfodiesterase tipo 5) e nos sintomas vasomotores (anti-depressivos e anti-androgénios esteróides). A radioterapia pode ser utilizada no tratamento da ginecomastia. É fundamental discutir com o doente a relação benefício-risco da terapêutica hormonal antes do seu início. Aquele deve ser informado dos possíveis efeitos adversos, motivado para a adopção de estilos de vida saudáveis e alertado para a detecção de sinais precoces de tais efeitos. A avaliação da tolerância e do surgimento de complicações deve ser realizada pelo menos anualmente, ajustando-se conforme o caso. Pode haver indicação para

tratamento preventivo antes do aparecimento de efeitos secundários. Deve incidir-se no apoio psicológico ao indivíduo para assegurar a adesão terapêutica.

Palavras-chave: *bloqueio androgénico, cancro da próstata, efeitos adversos, efeitos secundários, hormonoterapia, tratamento hormonal.*

2. Abstract

Prostate cancer is the most frequent solid tumour in men, with a large amount of patients undergoing androgen deprivation therapy. This type of treatment has been proven to cause skeletal, cardiovascular, metabolic, cognitive, hematologic and sexual complications, among others. This article aims to review the literature about prevention and treatment strategies for these adverse effects, to improve the patients' quality of life. A comprehensive search of the PubMed database was carried out and were selected articles published in english language since 2000. Additional references were found in these selected articles. The control of androgen deprivation therapy side effect's includes dietetic measures, lifestyle changes, vitamin supplements, resistente exercise, risk factors eviction (alcohol and smoking) and psychological counselling. Complemented by close monitorization of the patient's bone, metabolic, cardiovascular and hepatic profile and periodic screenings for the most frequent conditions (dyslipidemia, diabetes, loss of bone density and anemia), these ensure the patient's best care. Pharmacologic treatment has an important role in the loss of bone density (biphosphonates), diabetes (oral anti-diabetics or insulin), dyslipidemia (statins), sexual dysfunction (phosphodiesterase 5 inhibitors) and hot flashes (anti-depressants or steroidal anti-androgens). Radiotherapy may be used in the treatment of gynecomastia. It is vital to discuss with the patient the risk-benefit ratio of the androgen blockade before initiating it. He should be informed about possible side effects, motivated to adopt healthy lifestyles and warned about the early signs of such effects. Tolerance and emergence of complications should be assessed periodically, at least annually, with adjustments made to each case. When needed, preventive treatment should be initiated, even before the occurrence of side effects. Focus should be brought on psychological support of the patient to ensure treatment compliance.

Keywords: *ADT, adverse effects, androgen deprivation therapy, hormonal treatment, prostate cancer, side effects.*

3. Introdução

O cancro da próstata é o tumor sólido mais comum no sexo masculino. Além da idade e da etnia, uma história familiar positiva é o factor de risco mais importante.¹ Estima-se que, em Portugal, a sobrevivência após o diagnóstico seja de quase 100% aos cinco anos, de 93% aos 10 e de 76% aos 15.² Assim, para a maioria dos homens, o diagnóstico de cancro da próstata não altera a sua esperança de vida, tornando-se de suma importância valorizar a toxicidade do tratamento. Este pode fazer-se através de *watchful waiting*, *active surveillance*, radioterapia, braquiterapia, prostatectomia radical ou bloqueio androgénico (BA). Actualmente, uma grande quantidade de doentes é tratada com recurso ao BA, tendo este número vindo a aumentar na última década.³

O BA foi utilizado pela primeira vez por Huggins e Hodges em 1941⁴ e o seu efeito baseia-se no facto das células neoplásicas prostáticas apresentarem uma grande quantidade de receptores de androgéneos no seu citoplasma, e do seu crescimento ser dependente da estimulação desses receptores. A testosterona, principal androgéneo circulante, é produzida maioritariamente pelas células de Leydig, nos testículos, após estimulação central pela hormona libertadora de gonadotrofina (LHRH) e pela hormona luteinizante (LH), secretadas pelo hipotálamo e pela hipófise, respectivamente, penetrando na próstata, onde é convertida em dihidrotestosterona pela enzima 5 α -redutase (Figura 1).

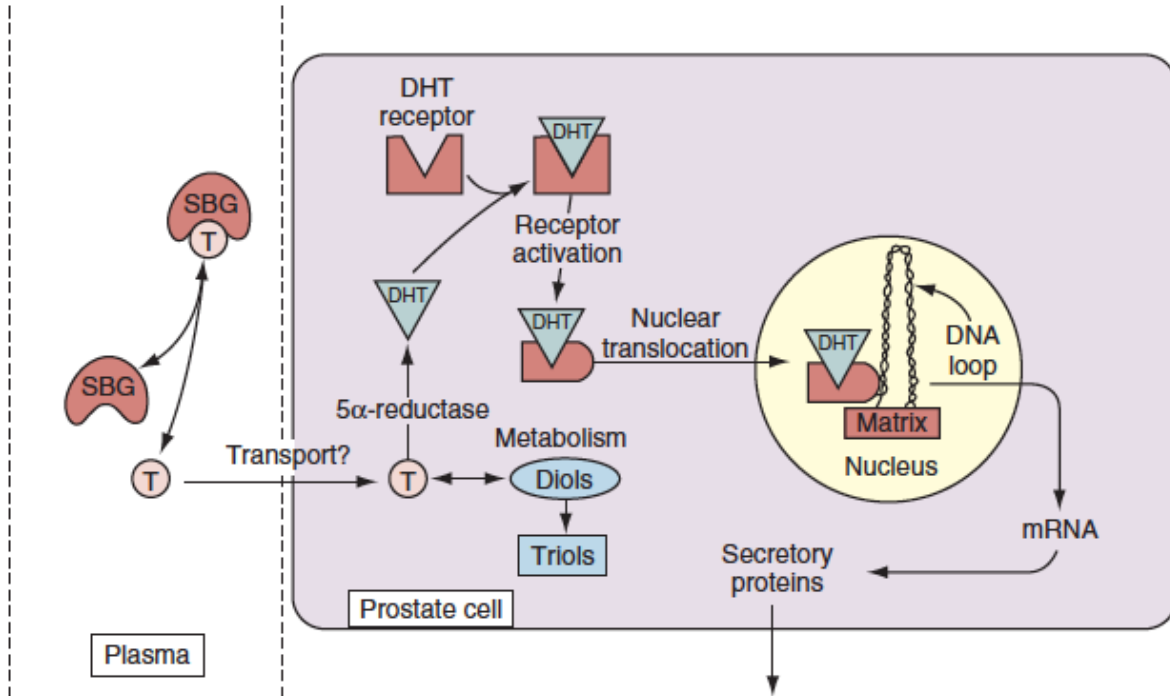


FIGURA 1 – Esquema simplificado dos efeitos da testosterona na activação de alvos de transcrição numa célula epitelial. No plasma, a testosterona está ligada a globulinas ligantes do soro (SBG), como a globulina ligante da testosterona e a albumina. A testosterona não-ligada entra na próstata por difusão passiva e aí é convertida em dihidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase e, adicionalmente, metabolizada em –dióis (3 α ou 3 β) e irreversivelmente em –trióis (6 α ou 7 α), mais hidrossolúveis. A DHT liga-se a um receptor citoplasmático (receptor de androgénios) que é activado e translocado para o núcleo. Aí, o receptor de androgénios localiza os sítios de aceitação na matriz e subsequentemente activa ou reprime certos genes-alvo, regulando a produção do seu mRNA. O RNA é então transportado para o citoplasma, onde é traduzido numa variedade de proteínas (p.e. proteínas secretoras como o PSA).

(*Campbell-Walsh Urology - 10th ed. Editor-in-chief, Wein AJ; editors Kavoussi LR et al. P. 2546.*)

Também designado por tratamento hormonal, o BA está indicado no tratamento da doença metastizada sintomática (para palição dos sintomas e prevenção de sequelas catastróficas) e assintomática (atraso da progressão para o estadio sintomático e prevenção de complicações relacionadas com a progressão da doença); na doença metastizada aos gânglios regionais após

terapêutica local radical (para prolongamento da sobrevivência livre de progressão e da sobrevivência global); em combinação com a radioterapia, na doença de alto risco de metastização d'Amico (estadio T2c ou superior, Gleason ≥ 8 , PSA > 20); e na doença localmente avançada sem condições para tratamento local.⁵ Considera-se recentemente a sua utilização na recidiva (subida dos níveis do PSA) após tratamento local, mesmo sem evidência de metástases,^{6,7,8} sendo necessários mais estudos para avaliar esta indicação.⁹

O BA é conseguido através de várias estratégias terapêuticas. A “castração” consiste em tratamentos que diminuem os níveis séricos de testosterona, nos quais se incluem a orquidectomia total bilateral; os análogos da LHRH (p.e. leuprolide, goserrelina, busserrelina, triptorrelina, em injeções de depósito administradas mensal, trimestral ou semestralmente)¹; e os antagonistas da LHRH (p.e. abarelix, degarelix). Um outro tipo de tratamento inibe os efeitos da testosterona a nível celular, interrompendo a interacção ligando-receptor, por meio de antiandrogénios esteróides (p.e. acetato de ciproterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona) e não-esteróides (p.e. nilutamida, flutamida, bicalutamida). Os primeiros, esteróides, também suprimem a libertação de LH pelos seus efeitos inibitórios progestativos centrais, diminuindo portanto os níveis de testosterona circulante; os segundos, não-esteróides, não tendo efeito gonadotrópico, bloqueiam os receptores dos androgénios, incluindo os que se localizam no eixo hipotálamos-hipófise, levando a um aumento paradoxal dos níveis de LH e testosterona. Finalmente, uma outra modalidade engloba os estrogénios (p.e. dietil-estilbestrol), que apresentam mecanismos mistos de acção.

O tratamento a longo prazo com os agonistas da LHRH, ao anular os efeitos estimulatórios da secreção fisiológica pulsátil da LHRH endógena, sub-regula os receptores da hormona na

hipófise anterior. Assim, leva à diminuição da produção de LH e à diminuição na produção de testosterona, que se reduz a níveis de castração (definidos como inferiores a 50 ng/dL).⁵ Enquanto que o agonista da LHRH bloqueia a produção testicular de testosterona, o anti-androgénio bloqueia a acção da testosterona nas células-alvo, abrangendo também os 10% de testosterona circulantes que são produzidos nas supra-renais (androstenediona e dihidroepiandrosterona). Níveis castratórios são também atingidos com a orquidectomia bilateral,¹⁰ procedimento relativamente simples e seguro, que é porém pouco utilizado pelos seus efeitos psicológicos.⁶

Apesar da eficácia do BA no alívio dos sintomas específicos da doença⁴ e no atraso da sua progressão, os profissionais de saúde tornam-se cada vez mais atentos aos riscos associados.^{11,12} A falta de conhecimento do doente e da sua companheira impede a adopção de comportamentos preventivos¹³ e pode explicar parte do impacto negativo da terapêutica na qualidade de vida. Perante a consciencialização que se impõe neste tema, surge a necessidade de sistematizar quais os efeitos adversos esperados e que atitudes devem ser tomadas desde o início da terapêutica para os gerir.

4. Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa abrangente na base de dados da PubMed, tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave, em inglês, e em combinações variadas: *ADT*, *adverse effects*, *androgen deprivation therapy*, *hormonal treatment*, *prostate cancer*, *side effects*. Utilizaram-se filtros para que nos resultados fossem incluídos apenas artigos publicados de Janeiro de 2000 a Maio de 2012, em língua inglesa ou portuguesa. Com esta pesquisa, obtiveram-se 398 artigos. Para fazer a sua selecção, procedeu-se à leitura do título e resumo de todos os artigos assim obtidos, eliminando os trabalhos que incidiam apenas ou sobretudo noutros aspectos da hormonoterapia que não os seus efeitos adversos (como aspectos moleculares, fisiopatologia, indicações da terapêutica, factores prognósticos, BA contínuo vs intermitente, entre outros), estudos que não se referiam à hormonoterapia individualmente mas em combinação com outras terapêuticas (p.e. radioterapia), estudo acerca do carcinoma da próstata resistente à castração e estudos realizados em populações muito específicas (p.e. na população japonesa, afro-americana, etc.). Após estas exclusões, permaneceram 58 artigos originais. As referências bibliográficas destes artigos foram revistas na procura de potenciais trabalhos relevantes que não figuravam nos resultados da pesquisa da PubMed acima referida. Posteriormente, alargaram-se os critérios da pesquisa, eliminando o filtro temporal que limitava os resultados aos artigos publicados a partir do ano 2000, por forma a obter mais resultados relativos aos efeitos adversos específicos dos anti-androgénios, tendo sido seleccionados mais 10 artigos. Das listas de referências consultadas nos artigos seleccionados, foram retirados ao longo do trabalho 11 artigos. Adicionalmente, foram consultados dois sítios na Internet, perfazendo um total de 81 referências.

5. Resultados

O declínio nos níveis de testosterona provocado pelo BA acompanha-se de uma diminuição simultânea nos níveis de estrogénios, ainda que não tão marcada (77% no bloqueio com agonistas da LHRH ¹⁴ e 71% no bloqueio combinado com agonistas e anti-androgénios ¹⁵). Isto acontece porque o estradiol resulta da conversão da testosterona pela enzima aromatase, presente no tecido periférico. A diminuição dos níveis em ambas as hormonas tem consequências próprias, uma vez que estas têm funções distintas na fisiologia masculina,¹⁶ sendo a diminuição da testosterona responsável por alterações da composição corporal com aumento da massa gorda e diminuição da massa magra, sarcopenia, obesidade, insulinoresistência, disfunção erétil e perda da libido; enquanto que a diminuição dos estrogénios se relaciona com a diminuição da densidade óssea (DA), aumento do risco de fractura, alterações no perfil lipídico e aumento do risco cardiovascular. Existem ainda efeitos adversos relacionados com as alterações na proporção entre as duas hormonas, como a ginecomastia, e outros relacionados com os próprios fármacos, como os relativos aos anti-androgénios, sem relação propriamente com o estado de hipogonadismo.

5.1. *Efeitos adversos da diminuição dos níveis de testosterona*

5.1.1. *Alterações da composição corporal*

É sabido que os androgénios promovem o aumento da massa magra e a diminuição da massa gorda. Num indivíduo sob BA, os níveis de castração de testosterona têm o efeito oposto, o que promove a obesidade e a sarcopenia.¹¹ Smith *et al* concluíram em diversos estudos ¹⁷ que a

perda de massa magra em cerca de 12 meses de BA rondaria os 2-4% e o ganho de massa gorda os 7-11%, sendo a acumulação de gordura predominantemente sub-cutânea e não intra-abdominal, e mais evidente nos membros do que no tronco.¹⁸ Estas alterações ocorrem a partir dos primeiros três meses de BA e levam no seu conjunto a um aumento de peso corporal na ordem dos 2,4%.

As alterações da composição corporal relacionam-se também com outros efeitos adversos do BA. O aumento da gordura abdominal promove a insulinoresistência e a diminuição da massa magra agrava-a ao reduzir o consumo de glucose que se dá nos músculos.¹⁹ Mais ainda, a obesidade visceral, possivelmente através da secreção de citocinas ósseas catabólicas, tem sido associado à redução da DA e da resistência óssea.²⁰

Desconhece-se até à data uma estratégia eficaz que previna estas alterações da composição corporal. Segal *et al*²¹ realizou um estudo que distribuía aleatoriamente 155 indivíduos por dois grupos, um efectuando exercícios de resistência três vezes por semana e outro de controlo, não tendo sido encontrada qualquer diferença entre ambos a nível de composição corporal ao fim de três meses. Esta modalidade de treino trouxe no entanto outro tipo de benefícios relatados no ponto que se segue. Conclui-se assim que é necessária mais pesquisa acerca da prevenção e tratamento das alterações da composição corporal motivadas pelo BA.

5.1.2. *Fadiga, sarcopenia e fragilidade*

O estudo randomizado levado a cabo por Segal *et al*²¹ referido no ponto anterior, apesar de concluir não existir diferença na composição corporal dos dois grupos ao fim de três meses de

exercício de resistência, verificou que, no grupo em que os indivíduos eram submetidos ao dito treino se observava menor fadiga, níveis superiores de aptidão muscular e melhor qualidade de vida. É importante realçar que os níveis de testosterona se mantêm suprimidos mesmo imediatamente após um período agudo de exercício de resistência de grande intensidade,²² o que demonstra que a castração química é mantida e este tipo de exercício é seguro para os doentes sob BA.

O exercício de resistência deve ser de natureza dinâmica, alternando contracções musculares concêntricas (levantamento e puxar/empurrar) com excêntricas (fase de abaixamento/retorno).²³ Deve ter-se em atenção os grandes grupos musculares dos membros inferiores (flexores e extensores do joelho, extensores da coxa, dorsi-flexores e planto-flexores) por forma a aumentar a mobilidade funcional e o equilíbrio, aspectos importantes na prevenção de quedas e consequentes fracturas. Como em todo o tipo de terapêutica, a informação ao doente é essencial. Cabe ao médico informá-lo de que o exercício não agrava o cancro, antes pelo contrário, e que toda e qualquer quantidade de exercício é sempre benéfica. Uma boa estratégia para aumentar a adesão dos doentes ao exercício será sugerir que estes se insiram em pequenos grupos de trabalho, o que adicionalmente pode permitir a redução de custos. O doente deve ser também aconselhado a não desistir do programa de exercício após a dor muscular que normalmente sucede as primeiras sessões de treino, mas que com o tempo desaparece. Deve ser enfatizada a necessidade de um bom aquecimento antes de cada sessão e de um bom arrefecimento após a mesma. Quando disponíveis, os centros com pessoal especializado neste tipo de treino são uma mais-valia para a qual o doente deve ser encaminhado.²²

5.1.3. *Metabolismo da glucose e resistência à insulina*

Os níveis de testosterona relacionam-se inversamente com a sensibilidade à insulina, o que, sabendo que a resistência à insulina é um precursor da diabetes, faz do hipoandrogenismo um factor de risco em si mesmo para a diabetes e para o síndrome metabólico em homens de meia idade.²⁴ Ora o BA não é senão um hipoandrogenismo produzido intencionalmente, de forma cirúrgica ou medicamentosa.

Vários estudos concluem que o uso de agonistas da LHRH no BA se associa a resistência à insulina. Observa-se a existência de hiperinsulinémia ao fim de três meses de BA, com o índice corporal de sensibilidade à insulina diminuído em $12,9\% \pm 7,6\%$ ($p=0,02$) e os níveis de insulina em jejum aumentados em $25,9\% \pm 9,3\%$ ($p=0,04$), mantendo-se inalterados os valores de glicémia em jejum.²⁵ Noutro estudo, verificou-se também o aumento dos níveis de insulina em jejum ao longo do tratamento, tendo os autores notado ainda uma associação directa entre estes e as alterações na massa gorda, sugerindo que a hiperinsulinémia e a resistência à insulina estão intimamente relacionadas com a obesidade.²⁶ Basaria *et al*²⁷ conduziu um estudo trans-seccional pretendendo investigar os efeitos metabólicos do BA a longo prazo, com conclusões semelhantes às já descritas no anterior estudo. No entanto, observou um aumento dos níveis de glicémia em jejum nos indivíduos sob BA ($131 \pm 7,43$ mg/dl) quando comparados com os indivíduos com cancro da próstata não submetidos a BA ($100 \pm 7,23$ mg/dl) e com os controlos saudáveis ($99 \pm 7,58$ mg/dl). Concluiu ainda que a duração do bloqueio está directamente associada com a gravidade das complicações metabólicas. Este trabalho sugere que o uso a longo prazo do BA se relaciona não só com a resistência à insulina mas também com a diabetes. Esta conclusão foi posteriormente confirmada num estudo observacional.²⁸

O rastreio da diabetes em doentes sob BA ou que planeiem iniciá-lo é essencial para travar a progressão do agravamento do seu perfil metabólico. Este rastreio deve ser levado a cabo segundo as mesmas recomendações da população em geral, utilizando as determinações da glicémia em jejum, recomendando-se que a primeira iniciativa de rastreio tenha lugar um ano após o início da terapêutica e que seja repetida anualmente. Se se detectar uma alteração da glicémia em jejum (AGJ), com valores de glicémia dentro dos 100-125 mg/dl, deve realizar-se uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO). Nestes casos de AGJ, a *American Diabetes Association* recomenda a perda ponderal de 5-10% e pelo menos 150 minutos semanais de actividade física moderada, de modo a prevenir, ou pelo menos atrasar, a progressão para diabetes propriamente dita. É também de ponderar aquando do diagnóstico da diabetes a referenciação a um endocrinologista. Fundamentais são também os conselhos dietéticos e de estilo de vida, que devem sempre ser enfatizados em todos os casos ainda antes do início do tratamento.

5.1.4. *Anemia e alterações metabólicas*

A fadiga, uma queixa comum dos doentes com cancro da próstata sob BA, pode ter na sua origem uma anemia, normalmente normocítica normocrómica. Pensa-se que a causa desta anemia será a falta de estimulação dos precursores eritróides pela testosterona e 5-beta-dihidrotestosterona e a diminuição da produção de eritropoietina.²⁹ Strum *et al*²⁹ concluiu que até 90% dos doentes sob BA tiveram uma queda dos valores de hemoglobina de pelo menos 10% e 13% tiveram uma queda de pelo menos 25%, tendo estas diminuições tido início tão cedo como um mês após o início da terapêutica e tendo 13% dos doentes experienciado sintomas relacionados com a anemia. O mesmo estudo verificou ainda que, em doentes que efectuaram

BA de longa duração, a normalização dos valores de hemoglobina após descontinuação da terapêutica levou frequentemente mais de um ano.

A correcção dos valores de hemoglobina pode ser feita através da administração de eritropoietina humana recombinante por via sub-cutânea, sendo fundamental a monitorização dos níveis de hemoglobina em todos os doentes sob BA com uma periodicidade de dois a três meses, que poderá ser encurtada se surgirem sintomas.

TABELA 3 *Alterações metabólicas no BA*

- Diminuição da hemoglobina
- Aumento do ácido úrico
- Aumento do BUN
- Aumento do colesterol total
- Aumento da glicémia
- Aumento do peso corporal
- Aumento do fósforo inorgânico
- Aumento do cálcio

(Retirado de *Metabolic changes seen with androgen deprivation therapy*³⁰)

Além da anemia, outras alterações metabólicas surgem durante o BA (Tabela 3), como sendo o aumento do ácido úrico, do BUN, colesterol total, da glicémia, do peso corporal, do fósforo inorgânico e do cálcio.³⁰ As mais importantes destas são discutidas em ponto próprio.

5.1.5. *Disfunção sexual*

A maior parte dos homens que se submete a BA experiencia algum grau de disfunção sexual, quer na forma de perda da libido ou de disfunção eréctil, podendo estas alterações podem surgir apenas alguns meses após o início do bloqueio, durante o primeiro ano. Adicionalmente,

pode ainda ocorrer a redução no tamanho testicular e peniano. Num estudo do programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results),³¹ a percentagem de homens que assinalaram não ter qualquer interesse sexual foi de 58% com o tratamento com agonistas da LHRH, e a percentagem de homens que não alcançaram qualquer erecção foi de 74%. Menos de 20% dos homens mantiveram actividade sexual durante o BA.

Algumas opções terapêuticas para esta disfunção sexual (Tabela 4) incluem inibidores da fosfodiesterase tipo 5, injeção intracavernosa de agentes vasoactivos (p.e. alprostadil), dispositivos de constricção a vácuo e próteses penianas, mas todos estes necessitam de ser melhor estudados. Outras alternativas são a realização do BA sob métodos alternativos, como a terapêutica isolada com anti-androgénios não-esteróides em altas doses (p.e. bicalutamida) ou o BA de forma intermitente, podendo este último minimizar o impacto do tratamento na qualidade de vida dos doentes sem comprometer o controlo do cancro.³² A monoterapia com anti-androgénios é uma opção interessante neste ponto pois tem menos efeitos negativos sobre a libido e disfunção sexual, por não reduzir os níveis de testosterona mas apenas bloquear a sua acção nas células-alvo. Apesar desta premissa ser verdadeira em teoria, na prática verificou-se que, em ensaios clínicos que avaliaram especificamente a função erétil e a actividade sexual em homens sob monoterapia com flutamida, a preservação desta função a longo-prazo ocorria apenas em 20% dos doentes, valor não muito diferente do observado na castração cirúrgica.³³ Além disso, a sua eficácia geral no controlo do cancro da próstata é limitada.

TABELA 4 *Opções terapêuticas na disfunção sexual devida ao BA*

- Farmacoterapia: inibidores da fosfodiesterase tipo 5*
- Injecção intracavernosa de agentes vasoactivos (p.e. alprostadil) *
- Dispositivos de constrição a vácuo*
- Próteses penianas*
- BA com anti-androgénios não-esteróides isolados em altas doses **
- BA intermitente

* necessitam de mais estudos

** eficácia limitada no controlo do cancro

Torna-se fundamental proporcionar ao doente ou ao casal aconselhamento adequado antes de iniciar o BA, discutindo estes aspectos com antecedência para que o casal esteja preparado para o seu aparecimento, o que se provou ser benéfico na sua gestão. O casal pode mesmo ser acompanhado por um profissional diferenciado, como um psicólogo, se se identificar tal necessidade.

5.1.6. *Osteoporose e fracturas*

A saúde óssea é fundamental no doente com cancro da próstata, independentemente da fase da doença.³⁴ A diminuição dos níveis de estrogénios aumenta o ritmo da remodelação óssea, prolongando a vida dos osteoclastos, acontecendo o oposto com os osteoblastos e osteócitos. Este desequilíbrio faz com que a reabsorção seja de facto maior que a formação, levando à osteoporose e aos problemas que esta implica, nomeadamente o risco de fractura. Esta diminuição da DA começa a ocorrer poucos meses após o início do tratamento, com as perdas máximas a surgirem nos primeiros meses, sendo a perda total cumulativa mesmo em tratamentos de longa duração. Assim se compreende que o risco de fractura se torne cada vez maior,

acompanhando o aumento da duração do tratamento, com 19% dos homens descrevendo um episódio de fractura cinco anos após o início do BA.³⁵

A *National Osteoporosis Foundation*, organização de saúde norte-americana, tem estipuladas algumas normas de tratamento em relação à saúde óssea dos indivíduos com cancro da próstata propostos para BA. Todos os indivíduos submetidos a BA devem ter o seu risco de fractura avaliado regularmente. No início da terapêutica, deve inquirir-se o doente acerca da existência de história de fracturas com trauma mínimo (fracturas patológicas) e de factores de risco para osteoporose. Na mesma altura, deve avaliar-se a DA através do método DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) e repetir a avaliação 12 meses depois. Essa primeira avaliação inicial antes do início do tratamento servirá de linha de base para as avaliações posteriores, podendo assim ser analisada a evolução. Daí em diante, dever-se-á individualizar a frequência de monitorização. Se na avaliação inicial existir osteopenia, deverão ser realizadas radiografias toraco-lombares pósterio-anteriores e laterais na procura de fractura patológica das vértebras. A segurança dos doentes em casa com a implementação de medidas ergonómicas não deve ser descurada, pois pode ser valiosa na prevenção de quedas e consequentes fracturas. Um bom auxiliar nestes casos será também a utilização da FRAX[®], uma ferramenta desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde que permite avaliar o risco de fractura de um indivíduo através de um algoritmo que apresenta como resultado a probabilidade de fractura nos 10 anos seguintes. Os factores de risco deste algoritmo incluem idade, altura, história prévia de fractura, história familiar (progenitores) de fractura, DA do colo do fémur e factores de risco osteoporótico secundários, como o hipogonadismo. Porém, a inclusão destas causas secundárias não altera o risco de fractura calculado pela FRAX[®] quando se inclui a DA do colo do fémur. A National Osteoporosis Foundation recomenda como limiar para instituição de terapêutica uma FRAX[®] de

3% para a anca (“Hip FRAX[®]”) e de 20% para fracturas osteoporóticas *major* (“Osteoporotic FRAX[®]”).³⁶

As recomendações para a prevenção da perda de DA (Tabela 1) incluem a cessação tabágica, a redução do consumo de álcool para menos de duas bebidas *standard* por dia³⁷ (cerca de 14 g de álcool por bebida) e a realização de exercício físico de resistência e de fortalecimento muscular. Este tipo de exercício, ao melhorar a força muscular e o equilíbrio,³⁸ pode ajudar a prevenir as quedas, além de poder também aumentar a DA em homens mais velhos, como verificado em alguns estudos.³⁷ Recomenda-se também a administração de cálcio por forma a perfazer, em conjunto com a dieta, 1200-1500 mg por dia (excepto em caso de litíase renal), bem como a administração de vitamina D (colecalfiferol 800-1000 IU/dia) por forma a atingir níveis de 75 nmol/L. Existe um estudo³⁹ que relaciona a ingestão excessiva de cálcio com o aumento do risco de cancro da próstata, mas esse risco não existirá se a ingestão não for superior ao valor acima referido. De ressaltar que valores adequados de cálcio e vitamina D não previnem por si só a perda de DA durante o BA.

TABELA 1 *Recomendações para a prevenção da perda de DA*

- Avaliação pré-BA da DA;
- Iniciar bisfosfonatos se existir perda de DA documentada;
- Suplementação de cálcio (perfazer 1000 mg/dia se < 50 anos e 1200 mg/dia se ≥ 50 anos) e vitamina D (perfazer 400-800 IU/dia se < 50 anos e 800-1000 IU/dia se ≥ 50 anos);
- Exercício físico de impacto (caminhada, ténis) e de fortalecimento muscular (levantamento de pesos, exercícios com banda elástica);
- Cessação tabágica;
- Ingestão ≤ 3 bebidas alcoólicas por dia.

Dados da *National Osteoporosis Foundation*, disponíveis em <http://www.nof.com>.

Indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos e perda de DA documentada clínica ou radiologicamente devem iniciar terapêutica com bisfosfonatos, a menos que haja contra-indicação formal. Esta indicação pode surgir logo na avaliação inicial da DA mesmo antes do início do BA. Pode também ser iniciada preventivamente a partir da mesma idade em homens com um *T score* inferior a -2,0 e naqueles que tiverem um risco de fractura osteoporótica nos próximos 10 anos maior ou igual a 20% ou de fractura da cintura pélvica maior ou igual a 3%. Estas recomendações aplicam-se à população masculina no geral, não estando aprovado nenhum tratamento de prevenção de fracturas osteoporóticas mais específico para homens sob BA. O bisfosfonato mais utilizado em doentes submetidos a BA é o ácido zoledrónico, na dose de 4 mg por via i.v. de três em três semanas.

Além dos bisfosfonatos, outros medicamentos têm vindo a demonstrar utilidade no grupo específico de homens com cancro da próstata sob BA. Smith *et al*⁴⁰, num estudo com homens com cancro da próstata sob BA, observaram que, com a administração bi-anual de denosumab, um anticorpo monoclonal humano, houve um aumento significativo da DA em todos os locais avaliados, incluindo a coluna lombar (em 24 meses de tratamento, aumento de 5,6% em comparação com uma perda de 1,0% no grupo placebo), anca e rádio. O fármaco foi também associado a uma diminuição significativa na incidência cumulativa de novas fracturas vertebrais (1,5% aos 36 meses), em comparação com o grupo placebo (3,9% aos 36 meses), aos 12, 24 e 36 meses. Neste estudo o denosumab não demonstrou efeitos adversos significativos.

Outro estudo⁴¹ observou que o toremifeno, um modulador selectivo dos receptores de estrogénio (SERM – selective estrogen receptor modulator) reduz a incidência de fracturas vertebrais em homens com cancro da próstata não-metastático a efectuar BA em cerca de 50% ao fim de dois anos (2,5% no grupo a efectuar toremifeno em comparação com 4,9% no grupo

placebo), aumentando também a DA na coluna lombar em 2% e da cintura pélvica em 1,6%. Teve ainda um efeito modesto mas favorável no perfil lipídico, na redução das sensações de calor e na redução da sensibilidade mamária. Os efeitos adversos registados foram semelhantes no dois grupos, excepto pelos eventos tromboembólicos, que ocorreram mais frequentemente nos indivíduos a efectuar tratamento com toremifeno (2,6%) do que no grupo placebo (1,1%). Seria importante a realização de um estudo que comparasse directamente a acção dos bisfosfonatos em relação à dos SERM's que, até à data, ainda não existe.

5.1.7. Alterações do perfil lipídico

A dislipidémia é uma consequência bem estabelecida do BA, com vários estudos realizados a corroborar esta afirmação. Um desses estudos prospectivos destaca o aumento do colesterol total em cerca de 9,4% ($p \leq 0,001$) e do colesterol HDL em 9,9% ($p = 0,01$) em 12 semanas de terapêutica.²⁵ Noutro estudo, verificou-se o aumento do colesterol total, HDL e LDL em 9%, 11,3% e 7,3%, respectivamente, ao longo de 48 semanas de terapêutica.¹⁴ Também os triglicéridos aumentam durante o bloqueio, com estudos a demonstrar aumentos oscilando entre os 23%²⁵ e os 26,5%.¹⁴ Tanto a hipertrigliceridémia como a hipercolesterolémia são factores de risco independentes para a doença cardiovascular e, além disso, contribuem para a síndrome metabólica.

Atendendo a estas constatações, é importante que todos os indivíduos sob BA realizem frequentemente exames de rastreio de dislipidémias. As primeiras medidas a serem tomadas devem ser, obviamente, higieno-dietéticas. Se estas se revelarem ineficientes ou se o indivíduo tiver história de hiperlipidémia ou de doença cardíaca pré-existente, pode-se justificar a introdução de medidas farmacológicas.⁴² Neste caso, a primeira linha são as estatinas, que

reduzem significativamente a mortalidade. Também o toremifeno, já referido em 3.1.3., pode trazer benefícios aos homens que apresentem hiperlipidémia durante o BA. Uma análise interina a um estudo clínico multicêntrico de fase III, realizada ao fim de um ano, demonstrou que o toremifeno reduziu o colesterol LDL e os triglicéridos e aumentou o colesterol HDL, quando comparado com o grupo placebo.⁴³

5.1.8. *Síndrome metabólica e risco cardiovascular*

A prevalência de síndrome metabólica em homens sob BA foi estudada por Braga-Basaria *et al*⁴⁴, num estudo transversal que demonstrou um aumento na prevalência desta síndrome após um ano de BA (22% no grupo sem bloqueio para 55% no grupo com bloqueio, $p < 0,03$). A síndrome metabólica dos indivíduos sob BA apresenta algumas diferenças da forma clássica, com a acumulação da gordura a ser predominantemente sub-cutânea e não visceral e com a elevação conjunta dos níveis plasmáticos de colesterol HDL e LDL, constituindo estes indivíduos um sub-grupo específico da síndrome. De ressaltar que estas alterações têm lugar logo no início do tratamento.

É sabido que as hormonas sexuais, particularmente a testosterona, desempenham um papel fundamental na determinação da saúde cardiovascular do indivíduo. Estudos realizados por Keating *et al* na população norte-americana, nomeadamente a partir da base de dados da Medicare²⁸ e da Veterans Health Administration⁴⁵, observaram que o uso do BA está significativamente associado a doença coronária, enfarte agudo do miocárdio e morte súbita de causa cardíaca. Outros estudos a partir das bases de dados da CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour) e da SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) chegaram a conclusões semelhantes.

Sendo a doença cardiovascular a principal causa de morte dos doentes com cancro da próstata, deve haver uma preocupação por parte do clínico em manter a saúde metabólica e cardiovascular dos doentes sob BA. Antes de dar início ao tratamento, deve ser feita uma avaliação do risco metabólico (Tabela 2) que inclua o cálculo do índice de massa corporal e do perímetro abdominal, a avaliação da tensão arterial, a determinação da glicémia em jejum e a realização de uma prova de tolerância à glicose oral (se os valores da glicémia em jejum forem de 100-125 mg/dl) e a determinação dos valores dos lípidos (ficha lipídica). Durante o primeiro ano de BA, esta avaliação deve ser repetida semestralmente, sendo posteriormente repetida na frequência que melhor se adequar ao caso. Poderá mesmo haver justificação para uma primeira avaliação logo ao terceiro mês de terapêutica, uma vez que muitos destes efeitos adversos do bloqueio surgem logo nesta altura.

TABELA 2 *Avaliação do risco metabólico*

- IMC
- Perímetro abdominal
- TA
- Glicémia em jejum ± Prova de tolerância oral à glicose (PTGO)
- Ficha lipídica

Conforme recomendações da *American Diabetes Association* e da *American Heart Association*.⁴⁶

A intervenção no âmbito da alteração dos estilos de vida deve ser precocemente instituída para evitar o ganho ponderal e o agravamento da resistência à insulina. De sobremodo importante será ainda eliminar os factores de risco cardiovasculares, particularmente no que toca à cessação tabágica, referenciando o doente a programas vocacionados para tal quando necessário, e à manutenção da tensão arterial abaixo dos 140/90 mmHg (ou abaixo dos 130/80

mmHg se o indivíduo for diabético ou se existir doença renal concomitante) e do colesterol LDL abaixo dos 100 mg/dl. Indivíduos com doença cardiovascular deverão ser medicados com aspirina, na dose de 75-162 mg/dia, excepto se existir contra-indicação formal.⁴⁶ Em indivíduos com diabetes prévia ao BA, poderá ser necessária a intensificação da terapêutica anti-diabética por forma a manter níveis individualizados de HbA1c.

No entanto, recomenda-se que os clínicos tenham atenção ao risco cardiovascular atribuível à terapêutica hormonal, uma vez que pode dar-se o caso de o BA meramente acentuar factores de risco cardiovasculares pré-existent, tornando-os mais evidentes. De facto, alguns estudos não encontraram qualquer associação entre o BA e o aumento da mortalidade cardiovascular, incluindo dois estudos prospectivos randomizados que compararam grupos de indivíduos sob BA com grupos não sujeitos a BA ^{47,48,49}. Assim sendo, será mais eficaz que o clínico dirija o seu foco para os factores de risco cardíaco já referidos e aconselhe os seus doentes no sentido de apostar na sua prevenção.

No momento actual não existem dados que justifiquem testes cardíacos específicos ou qualquer tipo de intervenção coronária antes do início do BA em indivíduos com doença cardíaca prévia. Nestes casos, a decisão de iniciar ou não BA prende-se com o balanço entre os benefícios dessa terapêutica e os seus possíveis riscos, e deve ser ponderada pelo médico que segue o doente em questão no tratamento do seu cancro da próstata.

Assim se conclui, devido a existência de alguma controvérsia ainda sobre a associação entre o BA e o aumento do risco cardiovascular, que será necessária mais investigação e a realização de mais estudos que comprovem esta associação.

5.1.9. *Sintomas vasomotores*

De uma forma semelhante à menopausa nas mulheres, o BA produz um aumento da incidência de “descargas” vasomotoras nos homens. Estas traduzem-se por breves e súbitos episódios de percepção de aumento de temperatura (na face, pescoço, tórax superior e dorso), rubor facial e diaforese, por vezes com arrepios ou náusea. A sua duração pode ser de segundos ou estender-se até uma hora, podendo mesmo interromper o sono, e a sua frequência pode ser diária a semanal. A etiologia deste fenómeno continua por esclarecer, tendo sido proposto como causa o aumento das concentrações adrenérgicas no hipotálamo e as alterações nas β -endorfinas e nos peptídeos relacionados ao gene da calcitonina, que actuam no centro termo-regulador do hipotálamo.⁵⁰ A redução no limiar de termo-regulação corporal permite que os mecanismos de perda de calor resultem nos referidos sintomas vasomotores, dando-se reacções abruptas a pequenas variações da temperatura corporal.⁵¹ A incidência deste efeito adverso situa-se entre os 58-96%, sendo a razão desta variação a natureza imprecisa dos relatos retrospectivos e a falta de um sistema universal de classificação. De facto, nem todos os homens são afectados por este fenómeno da mesma forma, havendo uma grande variabilidade individual.⁵² Para se quantificar o impacto deste fenómeno no dia-a-dia dos doentes, importa dizer que até 27% dos homens referem que este é o efeito adverso mais problemático do BA³ e mais de 50% dos que o experienciam consideram que tem um impacto negativo significativo na sua qualidade de vida.⁵³

As recomendações para minimizar este importante efeito adverso (Tabela 5) consistem, em primeira linha e não tendo sido testadas em estudos prospectivos, em reduzir a temperatura ambiente, dormir em quarto a temperatura relativamente fria, beber água fria quando o fenómeno tiver início e vestir a roupa “por camadas” por forma a permitir tirar algumas peças quando os sintomas tiverem lugar. Apesar de muitas vezes os sintomas vasomotores aparecerem

espontaneamente, muitas outras são despoletados por certos factores, como o sobre-aquecimento, a comida picante, as bebidas quentes, o álcool, o tabaco ou mesmo alterações de posição corporal, devendo estes ser evitados. Abordagens alternativas, como o uso de soja, sementes de linho, vitamina E e acupunctura, têm também sido usadas com algum sucesso, tendo este tipo de terapêutica complementar normalmente grande adesão por parte dos doentes. Apesar deste sucesso poder estar associado a um efeito placebo, poderá ser útil nalguns casos.³¹

TABELA 5 *Prevenção de sintomas vasomotores no BA*

- Reduzir a temperatura ambiente;
- Dormir em quartos frios;
- Ingerir água fria quando o fenómeno tiver início;
- Vestir-se “por camadas”;
- Evitar factores desencadeantes: sobre-aquecimento, comida picante, bebidas quentes, álcool, tabaco, alterações de posição corporal;
- Abordagens alternativas: soja, sementes de linho, vitamina E e acupunctura.

Diversos agentes farmacológicos podem ser usados para tratar os sintomas vasomotores: estrogénios (p.e. dietil-estilbestrol), anti-depressivos, anti-androgénios esteróides derivados da hidroxiprogesterona (acetato de megestrol, acetato de ciproterona e acetato de medroxiprogesterona) e clonidina.

O acetato de megestrol, de utilização mais tradicional, demonstrou diminuir os sintomas vasomotores em cerca de 85% dos casos, podendo no entanto apresentar efeitos secundários como arrepios (54%), ganho ponderal (12%) e dor semelhante à da síndrome do túnel cárpico (4%).⁵⁴ No entanto, verifica-se um aumento dos níveis de PSA com o início da terapêutica com

megestrol e um declínio dos mesmos aquando da sua descontinuação, o que poderá limitar a recomendação deste fármaco.⁵³

Também os estrogénios como o dietil-estilbestrol (DES) mostraram eficácia, com respostas completas de 70% e parciais de 20%.⁵⁵ Existe porém uma preocupação em relação à sua toxicidade cardiovascular, sendo esta normalmente evitada quando se utilizam doses baixas do fármaco, com eficácia mantida. Menos preocupante mas também um efeito secundário problemático deste fármaco é a ginecomastia, que se pode tornar bastante incomodativa, interferindo sobretudo com a imagem corporal que o indivíduos tem de si e causando algum stress psicológico. Um dos maiores pontos fortes do DES é sem dúvida o facto de ter também algum impacto positivo na osteoporose.

Actualmente, um dos tratamentos mais populares para as sensações de calor são os anti-depressivos, como os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS ou SSRI em inglês), tendo a venlafaxina, a paroxetina e a fluvoxamina demonstrado melhorias na percepção dos sintomas vasomotores por parte dos doentes.⁵⁶ A primeira foi apontada como capaz de reduzir em mais de 50% a sintomatologia, sendo bem tolerada pelos doentes. Este tipo de fármaco adiciona ainda a vantagem de tratar também a depressão, que está frequentemente presente nestes doentes com cancro.⁵⁷

O acetato de medroxiprogesterona elicit também resposta em cerca de 91% dos doentes, com 48% de respostas completas que correspondem ao desaparecimento por completo da sintomatologia, tendo-se verificado nalguns doentes a ausência de recorrência dos sintomas vasomotores após descontinuação do fármaco. Como efeitos secundários, listam-se a retenção salina, a exacerbação da insuficiência cardíaca (se existente), o ganho ponderal, a disfunção eréctil e o aumento do apetite. Ainda assim, é considerado um fármaco relativamente seguro,

sendo o seu principal ponto fraco a inexistência de qualquer efeito sobre a osteoporose, havendo dados recentes que sugerem que poderá ter um efeito deletério sobre a DA de mulheres que utilizam este fármaco como contraceptivo.⁵⁸

Na Europa é de larga utilização o acetato de ciproterona, que demonstra ser eficaz na redução dos sintomas até 80% mas que acarreta algum risco cardiovascular e não tem qualquer impacto sobre a osteoporose.⁵⁹

Em resumo, o acetato de medroxiprogesterona, o acetato de megestrol e os SSRI serão provavelmente os fármacos melhor tolerados e mais eficazes no tratamento das sensações de calor,³¹ ainda que não totalmente desprovidos de efeitos adversos.

5.1.10. *Ginecomastia e imagem corporal*

Entende-se por ginecomastia a proliferação benigna do componente glandular da mama masculina, unilateral ou bilateral, associada ou não a dor mamária, podendo esta ir de um simples desconforto até uma dor e tensão constantes. Este fenómeno pode ter origem em vários mecanismos conforme o tipo de tratamento hormonal utilizado (Figura 2). A frequência deste fenómeno varia consoante o tipo de tratamento, sendo de 1-16% com os agonistas da LHRH, 30-79% com anti-androgénios isolados e 1-14% com a orquidectomia.⁶⁰ Também os compostos estrogénicos como o DES induzem ginecomastia em cerca de 40% dos doentes.⁶¹ Como opção terapêutica para a ginecomastia existe a radioterapia de baixa dose em esquema profilático, que será mais eficaz na redução da dor quando comparada com a redução do volume de tecido mamário pela cirurgia.⁶ Um estudo com 88 homens revelou que a incidência de ginecomastia era bastante inferior (10%) quando se associava um SERM (tamoxifeno) à terapêutica com anti-androgénios (bicalutamida), em relação à terapêutica com anti-androgénios isoladamente

(73%).⁶² O tamoxifeno é realmente eficaz no alívio sintomático da ginecomastia, sendo contudo necessários mais estudos para avaliar o seu efeito no crescimento no cancro da próstata pela possibilidade de aumentar a secreção de androgénios, o que limita a sua utilização actual.^{63,64}

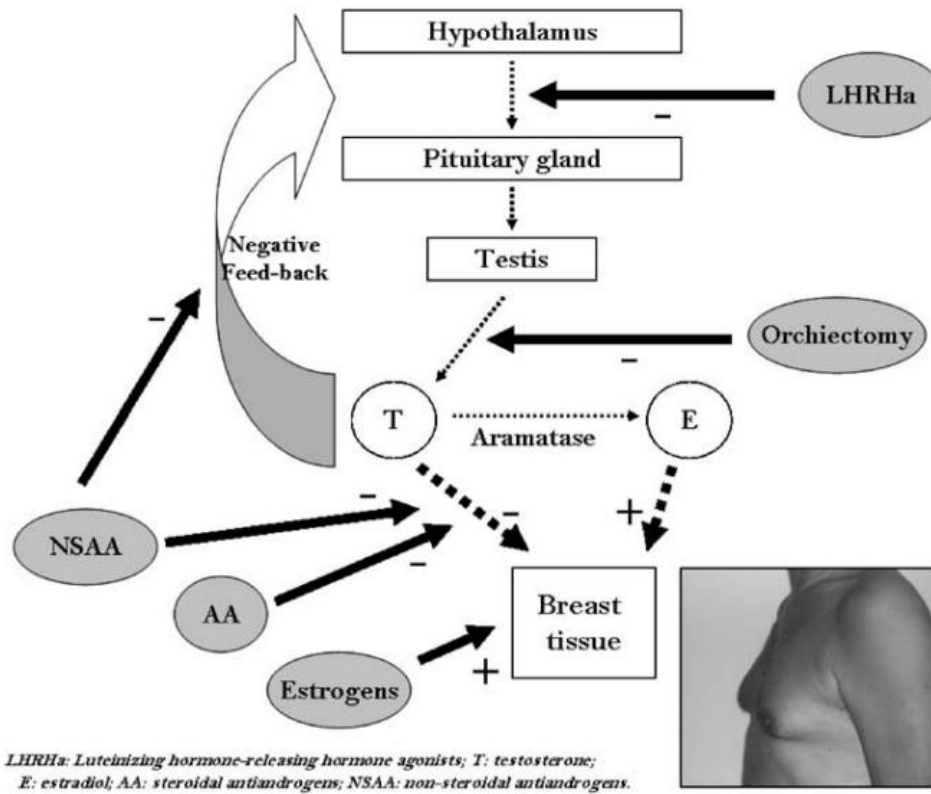


FIGURA 2 – Mecanismo da ginecomastia sob tratamento hormonal do cancro da próstata

(Retirado de *Mechanism of gynecomastia under hormonal manipulation for prostate cancer*⁶⁰)

Outros efeitos adversos do BA potencialmente indutores de stress psicológico são a diminuição do tamanho testicular e peniano e a perda de pêlos corporais.⁶ Além de serem um problema de imagem corporal em si mesmo, estes fenómenos contribuem para a perda da libido

e assim afectam a vida sexual dos indivíduos, podendo ser um dos contribuintes para a depressão e fragilidade emocional tantas vezes observadas nestes doentes.

O fundamental acerca deste tipo de efeitos adversos que se prendem com a imagem corporal é compreender que, para muitos homens, o seu aparecimento pode constituir um enorme stress psicológico, chegando mesmo a requerer apoio psicológico ou intervenção. É importante informar o doente acerca destas alterações antes de se iniciar a terapêutica e prepará-lo para melhor lidar com elas, referenciando-o se necessário a outros membros da equipa multidisciplinar (psicólogo ou psiquiatra).

5.1.11. *Humor, cognição e qualidade de vida*

O efeito do BA sobre o humor e a cognição é controverso. Estudos observacionais, normalmente de pequena dimensão e com seguimento a curto prazo, concluíram que 47-69% dos indivíduos sob BA tinham um declínio em pelo menos uma área da cognição, mais frequentemente a das habilitações visuo-espaciais e funções executivas.⁶⁵ Samlinen *et al*⁶⁶ observou também um declínio nos tempos de reacção e alterações no reconhecimento das letras. Por outro lado, um outro estudo, além de não observar declínio em qualquer área, relatou uma melhoria na área da recordação de objectos.⁶⁷

Numa análise geral, pode concluir-se que o BA terá implicações na função cognitiva mas são necessários estudos longitudinais de maiores dimensões que explorem as influências dos efeitos adversos do BA (alterações do humor, anemia, sensações de calor, etc.) nesta função.

Não se recomenda actualmente nenhum tratamento específico para as alterações cognitivas descritas. No entanto, tem sido sugerido que a diminuição dos níveis de estrogénios

associada à queda da testosterona será responsável por muitas destas alterações cognitivas, o que sugere um possível benefício de uma terapêutica substitutiva com estrogénios.⁶⁸

Um estudo populacional norte-americano que teve como base de dados a SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) - Medicare sugeriu que a idade avançada, o estágio da doença e as co-morbilidades existentes podem ser responsáveis por uma parte significativa das alterações cognitivas e emocionais. Neste estudo, de entre 50613 homens com cancro da próstata, 31% dos que se encontravam sob BA desenvolveram pelo menos um diagnóstico depressivo, cognitivo ou constitucional, comparativamente com os 24% de homens que os desenvolveram mas não estavam sob BA. Após uma apropriada correcção destes valores em relação à idade, estágio da doença e comorbilidades, estas diferenças foram reduzidas ou mesmo abolidas.⁶⁹ Poder-se-á então intuir que os distúrbios cognitivos, depressivos e constitucionais são mais comuns em doentes sob BA primariamente porque estes são mais velhos, estão num estágio mais avançado do cancro e têm mais comorbilidades. O mesmo raciocínio se pode aplicar quando se pretende avaliar a qualidade de vida destes doentes sob BA. Diversos estudos^{70,71} demonstraram um índice de qualidade de vida - englobando função física, saúde geral e saúde física - significativamente inferior em doentes com cancro da próstata sob BA quando comparadas com doentes com cancro da próstata que não estavam sob o bloqueio mas, de forma semelhante, quando corrigidos para a idade, estágio da doença e comorbilidade, as diferenças esbatiam-se. Essencialmente, devido à sua idade, os doentes sob BA partem de um ponto de partida já de si inferior no que se refere aos índices de qualidade de vida.

É importante que os clínicos que acompanham estes doentes os reconheçam desde início como grupo de alto risco no que toca ao desenvolvimento de distúrbios emocionais e cognitivos. Impõe-se assim uma vigilância redobrada por parte do médico, estando atento ao aparecimento

de sinais precoces das condições referidas. Será importante ainda alertar a companheira, a família ou eventualmente o cuidador do doente para que também eles estejam alerta para estas situações, dando delas conta em consulta.

5.2. Outros efeitos adversos

5.2.1. Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade é um importante e potencialmente grave efeito adverso dos anti-androgénios, tanto esteróides como não-esteróides. Vários tipos de reacções têm vindo a ser documentadas no tratamento com o acetato de ciproterona, nomeadamente reacções citotóxicas imunoalérgicas, colestase, hepatite aguda, insuficiência hepática fulminante, cirrose e carcinoma hepato-celular.⁷² No entanto, os mecanismos que dão lugar a estas reacções não são ainda bem conhecidos. Para que um evento hepatotóxico seja atribuído a um medicamento e se estabeleça o diagnóstico de hepatotoxicidade induzida por drogas, é mandatório excluir todas as outras causas possíveis de disfunção hepática e estabelecer uma relação cronológica plausível entre a administração do fármaco e o início da sintomatologia.

A ocorrência de hepatotoxicidade associada tanto à flutamida (esteróide) como ao acetato de ciproterona (não-esteróide) em ocasiões separadas sugere a possibilidade de um mecanismo lesivo comum. Portanto, há que atentar na mudança de um anti-androgénio para outro quando surgem estes efeitos, uma vez que a mudança pode não ser benéfica.⁷³ Existem casos em que a suspensão do anti-androgénio em causa levou à melhoria da clínica⁷⁴ e outros também em que não se observou melhoria após a suspensão, tendo-se mesmo observado um agravamento clínico.

Os corticosteróides demonstraram benefícios aparentes no tratamento destas complicações hepáticas, com rápida diminuição dos níveis de bilirrubina e transaminases hepáticas.⁷²

Na prevenção e sobretudo detecção precoce destes efeitos adversos, é fundamental a monitorização dos níveis das enzimas hepáticas, através de determinações periódicas por análises sanguíneas. Esta vigilância torna-se ainda mais importante caso o indivíduo tenha já patologia hepática de base.

5.2.2. Sintomas gastro-intestinais

Os anti-androgénios não-esteróides nilutamida, flutamida e bicalutamida estão associados a sintomas gastro-intestinais. Náuseas, vómitos e desconforto abdominal são mais frequentes com a nilutamida, ocorrendo em até 65% dos casos.⁷⁵ Já a diarreia é mais frequente com a flutamida, com uma incidência de 10-20% que leva à suspensão do fármaco em 5-20%, quando utilizada em monoterapia numa dose de 750 mg diários (a recomendada no BA). A redução da ingestão diária de laticínios e a suplementação oral com lactase são estratégias possíveis no controlo deste efeito adverso, uma vez que foi sugerido que a lactose presente na formulação da flutamida poderá ter um papel, ainda que pequeno, no surgimento da diarreia.⁷⁶

5.2.3. Pneumonite intersticial

A pneumonite intersticial é um evento raro que ocorre com os anti-androgénios não-esteróides nilutamida e bicalutamida, mas ainda assim de grande importância pela sua extrema gravidade, sendo potencialmente fatal. O seu desenvolvimento é normalmente gradual, com sinais e sintomas não-específicos, como dispneia, tosse, fadiga e perda de peso. Noutros casos, a instalação pode ser aguda, iniciando-se por um síndrome gripal. Esta condição pode levar a

insuficiência respiratória aguda ou deterioração gradual da função respiratória, com desenvolvimento de fibrose pulmonar que progride para insuficiência respiratória. Quando a fibrose está instalada, a simples suspensão do fármaco já não é suficiente para reverter o quadro,⁷⁷ desempenhando os corticoesteróides um papel importante na terapêutica destes casos. A pneumonite intersticial é potencialmente reversível, sendo o diagnóstico precoce seguido da imediata instituição de terapêutica adequada fundamentais para assegurar uma recuperação de sucesso.⁷⁸ Uma vez que a gravidade da condição parece estar relacionada com o tempo que decorre desde o aparecimento da dispneia até à procura de cuidados médicos por esta queixa, qualquer doente a tomar estes fármacos que se apresente com dispneia inexplicada ou agravamento súbito de dispneia pré-existente deve ser examinado num curto espaço de tempo.⁷⁵

5.2.4. Atraso na adaptação à escuridão

A nilutamida causa frequentemente um atraso de adaptação à escuridão após um período de exposição a luz intensa. Este fenómeno não é observado com a flutamida ou bicalutamida. Ainda assim, cerca de 1-2% dos doentes consideram estes efeitos intoleráveis. Esta percentagem de doentes e todos aqueles nos quais os eventos oculares, ainda que não tão graves, possam afectar a adesão à terapêutica, devem alterar a terapêutica para outro anti-androgénio que não origine este efeito.⁷⁹ É importante alertar os doentes sob nilutamida para este fenómeno devido à sua possível interferência com a condução de veículos e máquinas.

5.2.5. Intolerância ao álcool

A nilutamida tem sido associada à intolerância ao álcool em 3-19% dos indivíduos em monoterapia.^{80,81} Esta intolerância traduz-se num fenómeno semelhante ao “efeito dissulfiram”,

principalmente com sintomas vasomotores e *rash* cutâneo.⁸⁰ É ainda desconhecido o mecanismo que leva ao aparecimento deste efeito adverso que, apesar de raramente levar à descontinuação do fármaco, pode de facto afectar a adesão à terapêutica. Assim, estes doentes devem ser alertados para a moderação no consumo de álcool, que foi aliás já aconselhada e justificada noutros pontos do texto.

6. Conclusão

Para a maioria dos homens, o cancro da próstata tornou-se numa doença crónica. Enquanto a mortalidade devida ao cancro tem vindo a diminuir, tornam-se mais evidentes e valorizáveis os efeitos adversos do tratamento deste cancro. O BA, largamente utilizado, tem um vasto leque de comprovados efeitos secundários, a maior parte deles a requererem rastreio e monitorização periódicos, alterações de estilos de vida ou mesmo tratamentos adicionais. Estes efeitos têm um impacto significativo no dia-a-dia dos doentes e diminuem em muito a sua qualidade de vida, constituindo morbidades que comprometem a sobrevivência. Para ilustrar tal facto, basta dizer que a principal causa de morte entre os indivíduos com cancro da próstata não se deve à doença oncológica mas sim à doença cardiovascular, que o BA agrava e acelera.

Não sendo um tratamento livre de consequências, o BA não deve ser cegamente iniciado em todos os doentes. Deve existir uma individualização da decisão, considerando o perfil do indivíduo em causa. Para isso é importante a avaliação inicial do seu estado, sobretudo metabólico e cardiovascular, e da relação risco-benefício da utilização da hormonoterapia. Os clínicos devem estar bem informados acerca dos efeitos adversos descritos mais recentemente para melhor poderem educar e motivar os seus doentes.

A melhor estratégia disponível para gerir estes efeitos indesejáveis será empregar directrizes práticas amplamente aceites para a população geral, como as recomendações para o controlo da dislipidémia, para a detecção e controlo da pré-diabetes e da diabetes e a prevenção primária e secundária da doença cardiovascular.

Existem actualmente diversas opções de tratamento farmacológico para muitos dos efeitos adversos identificados mas nem todas estão oficialmente aprovadas para este fim específico e, mais ainda, não existe nenhuma terapêutica capaz de gerir diversos efeitos

secundários simultaneamente. Assim, um indivíduo sob BA terá de instituir múltiplas terapêuticas para controlar os seus efeitos indesejáveis, a somar aos fármacos do próprio bloqueio. Isto leva à polimedicação, fonte potencial de erros na posologia, problemas na adesão terapêutica e interações medicamentosas, devendo o clínico antecipar estes fenómenos.

Em todos os casos, antes do início da terapêutica hormonal, deve estar presente uma forte componente de apoio psicológico e de chamada da companheira, ou do suporte familiar do doente, a participar activamente no processo e na vigilância de efeitos indesejados. Este acompanhamento psicológico pode e deve ser realizado pelo próprio médico que acompanha a doença oncológica desde a primeira consulta, uma vez que toda a especialidade tem por seu dever tratar o doente em todas as suas dimensões, sem prejuízo de uma eventual referenciação para um profissional especializado nesta área.

Actualmente, é ainda difícil determinar com exactidão a relação risco-benefício da aplicação do BA em larga escala nos indivíduos com cancro da próstata. Existe necessidade de realizar mais estudos que avaliem o efeito do BA na sobrevivência dos doentes com cancro da próstata localizado ou com recorrência dos níveis do PSA. Mais ainda, seria importante estudar qual a duração ideal deste bloqueio, comparando o uso da terapêutica intermitente com a contínua, percebendo as diferenças entre ambas no que toca a eficácia e segurança. Seria importante a realização de estudos que comparem diferentes abordagens farmacológicas sobretudo no tratamento de eventos cardiovasculares e osteoporóticos, pela sua gravidade e frequência. Falta ainda definir, por meio de directrizes práticas, as indicações para início de tratamento com intuito preventivo primário e a duração ideal desse mesmo tratamento, bem como os intervalos óptimos para rastreio das possíveis complicações decorrentes do BA.

7. Referências bibliográficas

- ¹ Damber JE, Aus G, Prostate Cancer. Lancet 2008; 371: 1719-21.
- ² Portal de Oncologia Português. Os números do cancro da próstata em Portugal. Disponível em: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-prostata.html#numeros>.
- ³ Shahinian VB, Kuo Y, Freeman JL, Orihuela E, Goodwin JS. Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. Cancer 2005; 103(8): 1615-24.
- ⁴ Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer, I: the effect of estrogen and of androgen injection on serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293-297.
- ⁵ European Association of Urology. Guidelines 2012. Disponível em <http://www.uroweb.org/guidelines/>.
- ⁶ Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA. 2005; 294: 238-244.
- ⁷ Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, *et al.* Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997; 337: 295-300.
- ⁸ Chodak GW, Keane T, Klotz L; Hormone Therapy Study Group. Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate. Urology 2002; 60: 201-208.

- ⁹ Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, *et al.* Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61(1): 11-25.
- ¹⁰ Peeling WB. Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33: 45-52.
- ¹¹ Kim HS, Freedland SJ. Androgen deprivation therapy in prostate cancer: Anticipated side effects and their management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010; 4: 147-152.
- ¹² Nguyen PL, Chen MH, Beckham JA, Beard CJ, Martin NE, Choueiri TK, *et al.* Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(4): 1411-6.
- ¹³ Walker LM, Tran S, Wassersug RJ, Thomas B, Robinson JW. Patients and partners lack knowledge of androgen deprivation therapy side effects. *Urol Oncol* 2012 [Epub ahead of print].
- ¹⁴ 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: 599-607.
- ¹⁵ Smith MR, Lee H, Fallon MA, Nathan DM. Adipocytokines, obesity and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology* 2008; 71: 318-322.
- ¹⁶ Guise TA, Oefelein MG, Eastham JA, Cookson MS, Higano CS, Smith MR. Estrogenic side effects of androgen deprivation therapy. *Rev Urol* 2007; 9: 163-180.

¹⁷ Smith MR, Lee H, McGovern F, Fallon MA, Goode M, Zietman AL, *et al.* Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome. *Cancer* 2008; 112: 2188-2194.

¹⁸ Galvao DA, Spry NA, Taaffe DR, Newton RU, Stanley J, Shannon T, *et al.* Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102: 44-47.

¹⁹ Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action – implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-257.

²⁰ Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3387-3393.

²¹ Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, *et al.* Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1653-1659.

²² Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Newton RU. Exercise can prevent and even reverse adverse effects of androgen suppression treatment in men with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 340-346.

²³ Taaffe DR. Sarcopenia. Exercise as a treatment strategy. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 130-134.

²⁴ Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, *et al.* Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2000; 23: 1036-1041.

²⁵ Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1305-1308.

²⁶ Smith JC, Bennett S, Evans KM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, *et al.* The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4261-4267.

²⁷ Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006; 106: 581-588.

²⁸ Keating NL, O'Malley J, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4448-4456.

²⁹ Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997; 79: 933-941.

³⁰ Jeffrey M, Holzbeierlein MD. Managing Complications of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Urol Clin North Am* 2006; 33(2): 181-190.

³¹ Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, *et al.* Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3750-3757.

³² Mottet N, Prayer-Galetti T, Hammerer P, Kattan MW, Tunn U. Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2006; 98: 20-27.

³³ Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone-Macaluso M, Mattelaer J *et al.* Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of

the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. Eur Urol 2004; 45(4): 457-464.

³⁴ Saad F, Eastham J. Maintaining Bone Health in Prostate Cancer Throughout the Disease Continuum. Semin Oncol 2010; 37(suppl 1):S30-S37.

³⁵ Shahinian VB, Kuo Y, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 2006; 352:154-164.

³⁶ World Health Organization (WHO). FRAX[®] - "World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool"; 2010. Disponível em: <http://www.shef.ac.uk/FRAX®>.

³⁷ Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. N Engl J Med 2008; 358: 1474-1482.

³⁸ Galvao DA, Nosaka K, Taaffe DR, Spry N, Kristjanson LJ, McGuigan MR, *et al.* Resistance training and reduction of treatment side effects in prostate cancer patients. Med Sci Sports Exerc 2006; 38:2045-2052.

³⁹ Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al.* Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. Cancer Res 1998; 58:442-447.

⁴⁰ Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, *et al.* Denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009; 361:745-755.

⁴¹ Smith MR, Morton RA, Barnette KG, Sieber PR, Malkowicz SB, Rodriguez D, *et al.* Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2010; 184(4):1316-1321.

⁴² Choong K, Basaria S. Emerging cardiometabolic complications of androgen deprivation therapy. Aging Male, 2010; 13(1): 1-9.

⁴³ Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, Forrest J, Price D, Sieber P, *et al.* Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J Urol* 2008;179:152-155.

⁴⁴ Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, *et al.* Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3979-3983.

⁴⁵ Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 39-46.

⁴⁶ Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, *et al.* AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.

⁴⁷ Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM, *et al.* Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3452-3458.

⁴⁸ Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, *et al.* Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009; 27: 92-99.

⁴⁹ Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, *et al.* Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008; 54: 816-823.

⁵⁰ Yuzurihara M, Ikarashi Y, Noguchi M, Kase Y, Takeda S, Aburada M. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats. *Urology* 2003; 62(5): 947-951.

⁵¹ Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1207-1218.

⁵² Engstrom C. Hot flash experience in men with prostate cancer: a concept analysis. *Oncol Nurs Forum* 2005; 32: 1043-1048

⁵³ Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 147-154.

⁵⁴ Loprinzi CL, Michalak JL, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelimark RA, *et al.* Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331: 347-352.

⁵⁵ Miller JI, Ahmann FR. Treatment of castration induced menopausal symptoms with low dose diethylstilbestrol in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1992; 40: 499-502.

⁵⁶ Naoe M, Ogawa Y, Shichijo T, Fuji K, Fukagai T, Yoshida H. Pilot evaluation of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in hot flash patients under androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 275-278.

⁵⁷ Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Perez EA, Burch PA, *et al.* Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999; 162: 98-102.

⁵⁸ Langenstroer P, Karmer B, Cutting B, Amling C, Poultan T, Lance R, *et al.* Parenteral medroxyprogesterone for the management of luteinizing hormone releasing hormone induced hot flashes in men with advanced prostate cancer. *J Urol* 2005; 174: 642-645.

⁵⁹ Cervenakov I, Kopecny M, Jancar M, Chovan D, Mal'a M. “Hot flush”, an unpleasant symptom accompanying anti-androgen therapy for prostatic cancer and its treatment by cyproterone acetate. *Int Urol Nephrol* 2000; 32: 72-79.

⁶⁰ Autorino R, Perdonà S, D'Armiento M, De Sio M, Damiano R, Cosentino L, *et al.* Gynecomastia in patients with prostate cancer: update on treatment options. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9:109-114.

⁶¹ Smith JA Jr. Management of hot flushes due to endocrine therapy for prostate carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 1996; 10(9): 1319-1324.

⁶² Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, *et al.* Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:808-815.

⁶³ Di Lorenzo G, Autorino R, Perdonà S, De Placido S. Management of gynaecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6:972-979.

⁶⁴ Perdonà S, Autorino R, De Placido S, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, *et al.* Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:295-300.

⁶⁵ Nelson CJ, Lee JS, Gamboa MC, Roth AJ. Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. *Cancer* 2008; 113: 1097-1106.

⁶⁶ Salminen EK, Portin RI, Koskinen AI, Helenius H, Nurmi M. Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7575-7582.

⁶⁷ Salminen EK, Portin RI, Korpela J, Backman H, Parvinen LM, Helenius H, *et al.* Androgen deprivation and cognition in prostate cancer. *Br J Cancer* 2003;89:971-976.

⁶⁸ Salminen EK, Portin RI, Koskinen AI, Helenius HY, Nurmi MJ. Estradiol and cognition during androgen deprivation in men with prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1381-1387.

⁶⁹ Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of the “androgen deprivation syndrome” in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 465-471.

⁷⁰ Dacal K, Sereika SM, Greenspan SL. Quality of life in prostate cancer patients taking androgen deprivation therapy. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 85-90.

⁷¹ Litwin MS. Health related quality of life in older men without prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 1180-1184.

⁷² Abenavoli L, Milic N, Beaugrand M. Severe hepatitis induced by cyproterone acetate: role of corticosteroids. A case report. *Ann Hepatol* 2013; 12(1): 152-155.

⁷³ Miquel M, Soler A, Vaqué A, Ojanguren I, Costa J, Planas R. Suspected cross-hepatotoxicity of flutamide and cyproterone acetate. *Liver Int* 2007; 27(8): 1144-1147.

⁷⁴ Savidou I, Deutsch M, Soultati AS, Koudouras D, Kafiri G, Dourakis SP. Hepatotoxicity induced by cyproterone acetate: a report of three cases. *World J Gastroenterol* 2006; 12(46): 7551-7555.

⁷⁵ McLeod DG. Tolerability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Oncologist*. 1997; 2(1): 18-27.

⁷⁶ Rosenthal SA, Linstadt DE, Leibenhaut MH, Andras EJ, Brooks CP, Stickney DR, *et al.* Flutamide-associated liver toxicity during treatment with total androgen suppression and radiation therapy for prostate cancer. *Radiology* 1996; 199: 451-455.

⁷⁷ [Sem indicação de autores]. Drug-induced interstitial pneumonia. *Prescrire Int* 2008; 17(94): 61-63.

⁷⁸ Shioi K, Sakai N, Yoshida M, Nakamura M, Hinyokika Kiyu. Successful recovery from interstitial pneumonitis, induced by bicalutamide and leuprorelin acetate given as treatment for prostate cancer. 2005; 51(3): 211-214.

⁷⁹ Janknecht RA, Abbou CC, Bartoletti R, Bernstein-Hahn L, Bracken B, Brisset JM, *et al.* Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol* 1993; 149: 77-83.

⁸⁰ Decensi AU, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, *et al.* Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol*. 1991; 146(2): 377-381.

⁸¹ Boccardo F, Decensi AU, Guarneri D, Martorana G, Fioretto L, Mini E, *et al.* Anandron (RU 23908) in metastatic prostate cancer: preliminary results of a multicentric Italian study. *Cancer Detect Prev* 1991; 15(6): 501-503.

Este trabalho não foi escrito ao abrigo do novo Acordo Ortográfico.