

Riscos Cardiovasculares do Bloqueio Androgênico

Cardiovascular Risks of Androgen Deprivation Therapy

Adriano Freitas Ribeiro, César Camara, Carlos Alexandre Segre, Miguel Srougi, Carlos V. Serrano Jr.

Instituto do Coração (InCor)¹ e Divisão de Urologia² do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

O adenocarcinoma de próstata é o câncer mais comum no sexo masculino após o câncer de pele. Entre as várias formas de tratamento do câncer de próstata, a terapia de bloqueio androgênico é uma modalidade consagrada nos pacientes com doença metastática ou localmente avançada, que provavelmente resulta em aumento de sobrevida. No entanto, o bloqueio androgênico é causador de uma série de consequências adversas. Complicações como osteoporose, disfunção sexual, ginecomastia, anemia e alterações na composição corporal são bem conhecidas. Recentemente, uma série de complicações metabólicas foi descrita como aumento da circunferência abdominal, resistência à insulina, hiperglicemia, diabetes, dislipidemia e síndrome metabólica com consequente aumento do risco de eventos coronarianos e mortalidade cardiovascular nessa população específica.

Este artigo de atualização apresenta uma revisão bibliográfica realizada no MEDLINE de toda literatura publicada em inglês no período de 1966 até junho de 2009, com as seguintes palavras-chave: *androgen deprivation therapy, androgen suppression therapy, hormone treatment, prostate cancer, metabolic syndrome e cardiovascular disease*, no intuito de analisar quais seriam os reais riscos cardiovasculares da terapia de deprivação androgênica, também chamada bloqueio androgênico, nos pacientes com câncer de próstata.

Aspectos epidemiológicos do câncer de próstata

O adenocarcinoma de próstata, excluindo-se as neoplasias de pele, apresenta a maior incidência entre todas as neoplasias diagnosticadas no sexo masculino nos EUA, com mais de 218.000 novos casos no ano de 2007, correspondendo a

29% do total de neoplasias¹. No Brasil, a incidência estimada para 2008 corresponde a 52 casos novos a cada 100 mil homens, com total aproximado de 50 mil novos casos ao ano². Essa incidência vem aumentando continuamente nos últimos anos, fato atribuído principalmente à dosagem do antígeno prostático específico (PSA) de forma rotineira em homens a partir dos 45 anos. É o câncer que apresenta maior correlação com idade, e acredita-se que, nos EUA, um em cada seis homens receberá o diagnóstico de câncer de próstata durante a vida³.

Apesar da elevada incidência, as taxas de mortalidade são relativamente baixas, com projeção de pouco mais de 27.000 mortes nos EUA no ano de 2007, correspondendo a 9% do total de mortes relacionadas a neoplasias. Aproximadamente 86% dos diagnósticos são feitos quando a doença ainda se encontra localizada e os índices de sobrevida livre de doença em cinco anos são próximos de 100%⁴.

Tratamento do câncer de próstata: atenção para o bloqueio androgênico

Com relação ao tratamento, o câncer de próstata apresenta várias possibilidades terapêuticas como radioterapia/braquiterapia, prostatectomia, bloqueio androgênico e até mesmo conduta expectante em situações especiais, dependendo do estado clínico da doença, da avaliação de agressividade do tumor, das comorbidades e da expectativa de vida do paciente.

O bloqueio androgênico é uma modalidade de tratamento utilizada pela primeira vez por Huggins e Hodges em 1941⁵. Seu efeito baseia-se no fato de as células neoplásicas prostáticas apresentarem uma grande quantidade de receptores de andrógeno na superfície e de o crescimento ser dependente da estimulação desses receptores. De forma resumida, podemos afirmar que a testosterona é o principal androgênio circulante, sendo a grande maioria produzida pelas células de Leydig nos testículos, após a estimulação central pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GNRH) e pelo hormônio luteinizante (LH) secretados, respectivamente, pelo hipotálamo e pela hipófise. Após penetrar na próstata, a testosterona é convertida pela 5 α -redutase em diidrotestosterona e liga-se a um receptor citoplasmático, formando um complexo que modula a transcrição nuclear e consequentemente toda a atividade celular⁶. A figura 1 ilustra esse eixo hormonal e as medicações específicas para bloqueá-lo.

O bloqueio androgênico pode ser realizado por meio dos agonistas de GNRH, antiandrogênicos esteroidais e não

Palavras-chave

Doenças cardiovasculares, risco, androgênios/deficiência, doenças do sistema endócrino, hormônios/deficiência.

Correspondência: Carlos V. Serrano Jr. •

Av. Enéas Carvalho de Aguiar - Bloco II, 2 Andar, Sala 12 - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br

Artigo recebido em 06/08/09; revisado recebido em 15/03/10; aceito em 27/04/10.

Classe da Medicação	Local de Ação	Mecanismo de Ação	Efeitos Colaterais
Agonistas GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone)	Hipófise Anterior	Diminui a liberação de LH através da Down-Regulation de Receptores de GnRH	Elevação de Testosterona
Antagonistas GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone)	Hipófise Anterior	Inibição direta dos Receptores de GnRH	Anafilaxia
Bloqueio adrenal	Glândula adrenal	Diminui a síntese de andrógenos a partir de esteroides através da inibição do Citocroma P450	Administração requer suplementação de esteroides da S. renal
Antagonistas do receptor de andrógeno	Próstata	Inibição competitiva do receptor de andrógeno	Ginecomastia, elevação de transaminase, mastodinia
Inibidores da 5- α reductase	Próstata	Diminui a conversão de testosterona p/ dihidrotestosterona através da inibição da 5- α reductase	Sem papel definido no tratamento padrão do câncer de próstata

Fig. 1 - O eixo hormonal e as medicações específicas usadas no bloqueio androgênico.

esteroidais, estrógenos ou orquiectomia bilateral. Nessa revisão, limitaremos-nos a falar dos agonistas de GNRH e orquiectomia, modalidades consideradas mais eficientes. Agonistas de GNRH como *leuprolide* e *goserelina* causam um bloqueio central na secreção de testosterona ao suprimirem a pulsatilidade fisiológica da secreção do GNRH com consequente regulação negativa dos receptores na hipófise e menor secreção de LH. São medicações de longa duração usadas por meio de injeções de depósito. A orquiectomia é outra maneira de se inibir a atividade androgênica e é considerada um procedimento relativamente simples e com poucos riscos, porém é pouco utilizada em decorrência dos efeitos psicológicos no paciente⁷. A metanálise de dez estudos não mostrou diferença em sobrevida global, com mortalidade semelhante entre as duas opções terapêuticas⁸.

Inicialmente, o bloqueio foi utilizado apenas em pacientes com doença avançada (metastática), o que comprovadamente melhora a qualidade de vida dos indivíduos, incluindo redução de dor óssea, fraturas patológicas, compressão medular e obstrução ureteral. Mais recentemente, surgiram estudos que demonstraram aumento de sobrevida em pacientes com doença localmente avançada (envolvimento extracapsular ou doença local de alto risco (PSA > 20, Gleason > 8 ou estágio T2c) submetidos ao bloqueio androgênico após tratamento local com radioterapia ou prostatectomia. Também tem sido indicado, porém de forma mais controversa, para pacientes com elevação de PSA após tratamento local, mesmo sem evidências de doença metastática⁷. Portanto, a utilização

do bloqueio androgênico cresceu consideravelmente na última década.

Efeitos adversos do bloqueio androgênico

Apesar dos benefícios do bloqueio e de respostas muitas vezes dramáticas e sustentadas de muitos pacientes, essa forma de tratamento também os expõe a uma série de efeitos adversos há muito tempo conhecidos, como complicações esqueléticas, perda de força muscular, perda de libido, disfunção erétil, fogaços, anemia e ginecomastia. No entanto, somente em 1990, a partir de um pequeno estudo transversal de Tayek e cols.⁹, surgiram as primeiras evidências dos efeitos deletérios cardiovasculares desse tipo de tratamento. Nesse estudo, foi demonstrado em seguimento de 12 meses o surgimento de alterações metabólicas e nutricionais que consistiam em aumento de peso, da quantidade de gordura corporal e dos níveis de colesterol total.

A esse estudo, seguiram-se várias publicações^{10,11} com populações semelhantes que confirmaram ganho de peso, perda de massa magra, aumento de porcentagem de gordura corporal, principalmente às custas de deposição no tecido subcutâneo. Outros estudos mostraram diminuição da complacência arterial, assim como alterações metabólicas marcantes^{12,13}: aumento dos níveis de colesterol total, de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol), de triglicérides, da resistência à insulina e da glicemia. Também

foi demonstrado o aumento da incidência de diabetes após o bloqueio¹⁴.

Síndrome metabólica secundária ao bloqueio

Nos últimos anos, demonstrou-se que o hipogonadismo corresponde a um fator de risco independente para o desenvolvimento de síndrome metabólica^{15,16} e que o bloqueio androgênico nada mais é do que um modelo de hipogonadismo produzido intencionalmente, seja de forma cirúrgica ou medicamentosa. Atualmente, essa síndrome é definida como um conjunto de múltiplos fatores de risco metabólicos que estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica¹⁷.

A prevalência de síndrome metabólica^{18,19} após o bloqueio androgênico foi estudada recentemente por Braga-Basaria e cols.²⁰ Eles foram pioneiros ao publicarem um estudo transversal que demonstrou aumento na prevalência de síndrome metabólica após um ano de bloqueio androgênico (22% grupo sem bloqueio para 55% no grupo com bloqueio, $p < 0,03$). É interessante ressaltar que a síndrome metabólica dos pacientes submetidos ao bloqueio apresenta algumas peculiaridades que diferem da forma classicamente descrita, como o acúmulo de gordura predominante no subcutâneo e não em região visceral e a elevação conjunta dos níveis de HDL-colesterol e LDL-colesterol. É possível que a síndrome metabólica como descrita habitualmente agrupe diferentes perfis de pacientes e que as alterações nos pacientes submetidos ao bloqueio androgênico constituam um subgrupo específico²¹. Além disso, a síndrome metabólica nesses pacientes parece se desenvolver logo no início do tratamento.

Visando a analisar essas alterações metabólicas na população brasileira portadora de câncer de próstata, foi realizada uma pesquisa preliminar conjunta entre o Instituto do Coração (InCor) e a Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com pacientes com diagnóstico de câncer de próstata submetidos a bloqueio androgênico. Tratou-se de um estudo de prevalência com 54 pacientes que foram separados em dois grupos: bloqueio recente (menos três meses de tratamento) e bloqueio crônico (um ano de tratamento). A prevalência de síndrome metabólica no grupo do bloqueio recente foi de 26%, enquanto, no grupo do bloqueio crônico, foi de 48%. Assim, também em nossa população ocorre um aumento da prevalência de síndrome metabólica em pacientes submetidos a bloqueio androgênico^{22,23}.

Interação “bloqueio androgênico vs síndrome metabólica vs doença cardiovascular” em pacientes com câncer de próstata

Em vista de todas as alterações, inúmeras dúvidas surgiram com relação à segurança e aos potenciais riscos cardiovasculares inerentes ao bloqueio. Estatísticas da década passada já mostravam que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos pacientes com câncer de próstata

submetidos ao bloqueio e que essas taxas são maiores do que na população geral²⁴. Recentemente, surgiram três publicações que serão analisadas a seguir, as quais sugerem fortemente o aumento da mortalidade cardiovascular e a frequência de infarto do miocárdio (IM) não fatais nesta população.

O primeiro foi realizado por Keating e cols.²⁵, um estudo observacional com uma população de mais de 73.000 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata localizado. Desse total, 36% foram submetidos ao bloqueio com agonistas de GNRH, e 6,9%, por meio de orquiectomia. Após seguimento médio de 4,6 anos, constatou-se que o uso de agonistas de GNRH estava associado com aumento de 44% do risco de desenvolvimento de diabetes, 11% de infarto do miocárdio e 16% de morte súbita. A orquiectomia, por sua vez, foi associada a aumento de 34% do risco de diabetes e não das doenças cardiovasculares.

Outro estudo foi publicado por Tsai e cols.²⁶, que, ao analisarem mais de 1.000 pacientes submetidos a bloqueio androgênico, observaram uma incidência cumulativa de morte cardiovascular em cinco anos de 5,5% naqueles com mais de 65 anos de idade. Essa incidência foi significativamente menor para pacientes sem bloqueio, com risco de 2,0%, e para aqueles com menos de 65 anos, com 3,6% de risco.

É importante destacar que esses estudos apresentam limitações, principalmente por serem retrospectivos, portanto, sem capacidade para controlar outros fatores de risco cardiovasculares. Ainda assim, a diferença de mortalidade entre os grupos é muito significativa e sugere um papel do bloqueio nessa diferença.

O terceiro e mais recente estudo foi publicado por D'Amico e cols.²⁷, que analisaram a influência do bloqueio na frequência e no tempo de desenvolvimento de IM fatal. Esse estudo foi realizado com base na análise retrospectiva combinada dos resultados de três ensaios randomizados com bloqueio androgênico e radioterapia, publicados na Austrália, no Canadá e nos Estados Unidos. Observou-se aumento na incidência cumulativa de IM fatal em pacientes com mais de 65 anos, que receberam bloqueio por seis meses em relação àqueles que não receberam bloqueio. Pacientes que receberam apenas três meses de bloqueio tiveram incidência de IM semelhante àqueles submetidos a seis meses de bloqueio, sugerindo que três meses bastariam para causar efeitos cardiovasculares deletérios. Além disso, a ocorrência de IM fatal nos pacientes submetidos a bloqueio também foi mais precoce que nos sem bloqueio.

Conclusão

Apesar da potencial limitação da presente revisão que restringiu a bibliografia à base de dados do Medline, é cada vez mais evidente que essa modalidade de tratamento acarreta uma série de efeitos colaterais importantes como diabetes, dislipidemia, síndrome metabólica e doença arterial coronariana, inclusive com aumento dos índices de infarto fatal e da mortalidade cardiovascular. Portanto, apesar de efetiva no tratamento de subgrupos específicos de pacientes com câncer de próstata, a indicação deve ser sempre bastante criteriosa e individualizada, visando a tanto minimizar o impacto cardiológico como otimizar

o benefício oncológico. É importante também ressaltar que esses pacientes devem ser monitorizados tanto pelo urologista como pelo cardiologista e devem ser avaliados de forma rotineira, visando ao diagnóstico e ao tratamento precoces dos potenciais efeitos adversos cardiovasculares.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57 (1): 43-66.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2008 / Incidência de câncer no Brasil. [Acesso em 2010 jan 10]. Disponível em http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1794.
3. Patrick C, Theodore L, Mario A. Localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357 (26): 2696-705.
4. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003.
5. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293-7.
6. Limonta P, Montagnani M, Moretti M. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10 (4): 709-20.
7. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Review. JAMA.* 2005; 294 (2): 238-44.
8. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000; 132 (7): 566-77.
9. Tayek JA, Heber D, Byerley LO, Steiner B, Rajfer J, Swerdloff RS. Nutritional and metabolic effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Metabolism.* 1990; 39 (12): 1314-9.
10. Basaria S, Lieb J 2nd, Tang AM, Deweese T, Carducci M, Eisenberger MJ, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56 (6): 779-86.
11. 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.
12. Braga-Basaria M, Muller DC, Carducci MA, Dobs AS, Basaria S. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen deprivation therapy. *Cancer.* 2006; 106 (3): 581-8.
13. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (4): 1305-8.
14. Smith JC, Bennett S, Evans LM, 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 (9): 4261-7.
15. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14 (3): 226-34.
16. Makhssida N, Sha J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol.* 2005; 174 (3): 827-34.
17. De Souza JA, Vindis C, Hansel B, Nègre-Salvayre A, Serrano Jr CV, et al. Metabolic syndrome features small, apolipoprotein A-I-poor, triglyceride-rich HDL3 particles with defective anti-apoptotic activity. *Atherosclerosis.* 2008; 197 (1): 84-94.
18. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [Access in 2009 Dec 13]. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf.
19. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (supl 1): 1-19.
20. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, Majnu J, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2004; 24 (24): 3979-83.
21. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14 (3): 247-54.
22. Lee H, McGovern K, Finkelstein JS, Smith MR. Changes in bone mineral density and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma. *Cancer.* 2005; 104 (8): 1633-7.
23. Lage MJ, Barber BL, Markus RA. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer. *Urology.* 2007; 70 (6): 1104-8.
24. Brown BW, Brauner C, Minotte MC. Non-cancer deaths in white adult cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 979-87.
25. 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.
26. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99 (20): 1516-24.
27. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (17): 2420-5.