

Doença cardiovascular associada às terapias de supressão androgênica utilizadas para o tratamento do câncer de próstata: uma revisão de escopo

Enfermedad cardiovascular asociada a las terapias supresoras de andrógenos utilizadas para el tratamiento del cáncer de próstata: una revisión de alcance

Enfermedad cardiovascular asociada a las terapias supresoras de andrógenos utilizadas para el tratamiento del cáncer de próstata: una revisión de alcance

Recebido: 30/07/2022 | Revisado: 09/08/2022 | Aceito: 10/08/2022 | Publicado: 19/08/2022

Trinnye Luizze Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-7492>
Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança de Mossoró, Brasil
E-mail: santosluizze@gmail.com

Caroline Silva de Araujo Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2537-292X>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: carolinearaujo689@gmail.com

Gregory Lauar e Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-5412>
Centro Universitário de Belo Horizonte, Brasil
E-mail: gregorylauar.ep@gmail.com

Márcia Farsura de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8462-0431>
Faculdade Dinâmica Vale do Piranga, Brasil
E-mail: mmfarsura@yahoo.com.br

Karen Daher Belinati

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4245-6949>
Universidade Estácio de Sá, Brasil
E-mail: karendbelinati@gmail.com

Ana Paula Avila Pinzon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6442-8087>
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil
E-mail: pinzonanapaula@gmail.com

Bianca de Campos Pavoni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1098-4395>
UNIDERP Anhanguera, Brasil
E-mail: bianca-pavoni@hotmail.com

Délio Guerra Drummond Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2901-9763>
Universidade Federal do Oeste da Bahia, Brasil
E-mail: dedrummond42@gmail.com

Idrys Henrique Leite Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2693-1535>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: idrys.henrique@estudante.ufcg.edu.br

Bianca Volpe Foloni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-6827>
Centro Universitário Barão de Mauá, Brasil
E-mail: bivolpe10@gmail.com

Resumo

No mundo, o câncer de próstata (CaP) representa a segunda principal causa de morte por neoplasia na população masculina, e compartilha de muitos dos fatores de risco que também predispõem ao surgimento das doenças cardiovasculares (DCV's). O tratamento consagrado para o CaP envolve o uso das terapias de privação androgênica, embora essa estratégia sabidamente possa induzir a injúria miocárdica. O objetivo do presente texto é discorrer sobre a associação entre as DCV's e as terapias de supressão androgênica utilizadas para o CaP. Para essa Revisão de Escopo, realizada através das plataformas PubMed e Science Direct entre 2020 e 2022, os descritores eleitos foram "Heart", "Therapy", "Androgen" e "Prostate Cancer", associados ao operador booleano "AND". Os critérios de inclusão consistiram em 1) ensaios clínicos, testes controlados e aleatórios, revisões e meta-análises; 2) trabalhos sobre a associação entre as DCV's e as terapias de supressão androgênica 3) estudos que avaliaram os danos da

cardiotoxicidade, assim como seu manejo e seguimento e 4) artigos em inglês, espanhol e português. Os critérios de exclusão consistiram em inadequações ao tema, relatos de casos e estudos com animais, além de textos fora do limite temporal. Observou-se que o uso da privação androgênica para o CaP pode induzir a repercussões cardiovasculares adversas, como a hipertensão arterial sistêmica, a insuficiência cardíaca, o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral. A descontinuação desses medicamentos e os consensos sobre o limiar de toxicidade para essas drogas ainda são tópicos controversos, assim como a escolha das terapias de cardioproteção.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Androgênios; Câncer de próstata.

Abstract

Worldwide, prostate cancer (PCa) represents the second leading cause of death from cancer in the male population, and shares many of the risk factors that also predispose to the emergence of cardiovascular diseases (CVD's). The established treatment for PCa involves the use of androgen deprivation therapies, although this strategy is known to induce myocardial injury. The purpose of this text is to discuss the association between CVDs and androgen suppression therapies used for PCa. For this Scope Review, carried out through the PubMed and Science Direct platforms between 2020 and 2022, the descriptors chosen were "Heart", "Therapy", "Androgen" and "Prostate Cancer", associated with the boolean operator "AND". Inclusion criteria consisted of 1) clinical trials, controlled and randomized trials, reviews and meta-analyses; 2) studies on the association between CVDs and androgen suppression therapies 3) studies that evaluated the damage caused by cardiotoxicity, as well as its management and follow-up and 4) articles in English, Spanish and Portuguese. Exclusion criteria consisted of inadequacies to the topic, case reports and studies with animals, in addition to texts outside the time limit. It was observed that the use of androgen deprivation for PCa can induce adverse cardiovascular repercussions, such as systemic arterial hypertension, heart failure, acute myocardial infarction and stroke. Discontinuation of these drugs and consensus on the threshold of toxicity for these drugs are still controversial topics, as is the choice of cardioprotective therapies.

Keywords: Cardiotoxicity; Androgen; Prostate cancer.

Resumen

A nivel mundial, el cáncer de próstata (CaP) representa la segunda causa de muerte por cáncer en la población masculina, y comparte muchos de los factores de riesgo que también predisponen a la aparición de enfermedades cardiovasculares (ECV). El tratamiento establecido para el CaP implica el uso de terapias de privación de andrógenos, aunque se sabe que esta estrategia induce daño miocárdico. El propósito de este texto es discutir la asociación entre las ECV y las terapias de supresión de andrógenos utilizadas para el CaP. Para este Scope Review, realizado a través de las plataformas PubMed y Science Direct entre 2020 y 2022, los descriptores elegidos fueron "Corazón", "Terapia", "Andrógenos" y "Cáncer de próstata", asociados a el operador booleano "Y". Los criterios de inclusión consistieron en 1) ensayos clínicos, ensayos controlados y aleatorizados, revisiones y metanálisis; 2) estudios sobre la asociación entre ECV y terapias de supresión de andrógenos 3) estudios que evaluaron el daño causado por la cardiotoxicidad, así como su manejo y seguimiento y 4) artículos en inglés, español y portugués. Los criterios de exclusión consistieron en insuficiencias al tema, informes de casos y estudios con animales, además de textos fuera del límite de tiempo. Se observó que el uso de la privación de andrógenos para CaP puede inducir repercusiones cardiovasculares adversas, como hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. La interrupción de estos fármacos y el consenso sobre el umbral de toxicidad de estos fármacos siguen siendo temas controvertidos, al igual que la elección de las terapias cardioprotectoras.

Palabras clave: Cardiotoxicidad; Andrógino; Cáncer de próstata.

1. Introdução

No mundo, o câncer de próstata (CaP) corresponde a segunda principal causa de mortalidade por neoplasia na população masculina, sendo considerado a quinta principal causa de óbito por câncer em geral (Cereda, *et al.*, 2020). A literatura sugere que um a cada nove homens será diagnosticado com esta doença ao longo de sua vida. No continente norte-americano, as estatísticas mais recentes apontam que a prevalência dessa enfermidade atinge cerca de 3 milhões de indivíduos, com incidência anual de 200.000 casos (Kenk, *et al.*, 2020). Para o cenário brasileiro, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes (INCA) estimou uma incidência de 65.840 novos casos de câncer de próstata no ano de 2020, com tendência ascendente de mortalidade (INCA, 2019).

Os tumores malignos da próstata são considerados andrógenos - dependentes, pois se proliferam quando estimulados pela testosterona. Na história natural dos CaPs, a maioria dos quadros cursa com uma evolução assintomática, e quando insidiosa, podem estar associados a sintomas como as alterações do volume e do jato urinário, além da hematospermia, sugerindo a presença de tumores de acometimento local. Em relação aos casos mais graves e metastáticos, os principais

achados incluem o edema de membros inferiores e a dor óssea. Contudo, a neoplasia de próstata ainda é considerada uma forma indolente de câncer, estimando-se a ocorrência de um óbito a cada 41 casos diagnosticados, estando o índice de mortalidade diretamente relacionado ao avanço da idade (Challa, *et al.*, 2021).

No que se refere ao perfil epidemiológico de acometimento do câncer de próstata, existe uma clara predominância em indivíduos acima dos 65 anos, além de portadores de condições predisponentes como a dislipidemia, a obesidade e o tabagismo (Queiroz, *et al.*, 2022). Por essa razão, os tumores de próstata e as doenças cardiovasculares (DCVs) compartilham entre si de múltiplos fatores de risco em comum. Conforme os dados divulgados pelo programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais do Instituto do Câncer - também conhecido por Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) - a doença cardiovascular se configura como a principal causa de óbito e de comprometimento da qualidade de vida em pacientes diagnosticados com câncer de próstata (Davey & Alexandrou, 2021). As evidências científicas também apontam que homens de origem afrodescendente apresentam 2,5 vezes mais chances de evoluírem ao óbito por CaP, comparativamente às populações caucasianas, hispânicas, asiáticas e pertencentes às ilhas do Pacífico (Challa, *et al.*, 2021). Desse modo, a literatura demonstrou que homens negros, ainda que em idade não avançada, são mais suscetíveis aos piores desfechos clínicos, mesmo quando submetidos às terapias de tratamento medicamentoso e cirúrgico propostas para o controle dessa doença. Concomitantemente, os indicativos epidemiológicos também demonstram que essa parcela populacional também é consideravelmente mais acometida por doenças crônicas do coração, evoluindo com resultados cardiovasculares desfavoráveis após o uso das terapias de privação androgênica utilizadas para a regressão tumoral do CaP (Cereda, *et al.*, 2020).

A principal modalidade de tratamento para o câncer de próstata inclui a terapia de privação androgênica (TPA), cuja principal função é impedir a progressão tumoral, reduzindo assim os estímulos basais mediados pela testosterona, e que regulam a proliferação celular desordenada, a partir da interrupção do eixo hipotálamo - hipófise - gonadal. Esse processo também pode ser resultante da realização de procedimentos cirúrgicos, como a orquiectomia bilateral, ou através do uso da radioterapia (Muniyan, *et al.*, 2020). A indução da castração química a partir do uso de agonistas e antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é comumente mais utilizada, correspondendo à linha de frente para o manejo da neoplasia da próstata. Entretanto, essa terapia sabidamente está associada a efeitos adversos, principalmente de natureza cardiovascular (Morgans, *et al.*, 2021). Ao promover a redução dos níveis basais de testosterona na circulação, a TPA pode ser precursora de maiores taxas de disfunção cardiovascular, sobretudo devido à desregulação do perfil hormonal, metabólico e lipídico, tornando os pacientes diagnosticados com câncer de próstata mais suscetíveis às diversas etiologias que estimulam a injúria miocárdica (15). Com base nisso, instituições como a American Heart Association (AHA), American Cancer Society (ACS) e National Comprehensive Cancer Network (NCCN) emitiram no ano de 2010 declarações públicas de alerta para o risco de eventos cardiovasculares adversos induzidos por essas terapias de privação androgênica, principalmente associados ao infarto agudo do miocárdio, ao acidente vascular cerebral e a morte cardíaca súbita (Challa, *et al.*, 2021).

De forma geral, a doença cardiovascular configura-se como uma condição de intensa prevalência e inerente aos índices de morbimortalidade global. Na América do Norte, estima-se que cerca de 100 milhões de habitantes sejam acometidos por essa afecção, que também é a principal causa de morte no Brasil (Hajjar, *et al.*, 2020). Por isso, a correlação entre o câncer de próstata e a DCV é inevitável, de modo que a avaliação e o reconhecimento das cardiopatias induzidas pelas terapias de privação androgênica corresponde a um fator crucial e imprescindível para a determinação de prognósticos específicos, para o atendimento ideal frente ao paciente oncológico, bem como para a melhoria da qualidade de vida de homens portadores de CaP (Davey & Alexandrou, 2021). Por fim, compreendida a relevância da temática, sobretudo em relação a ausência de consenso no que diz respeito à extensão do dano cardiovascular induzido pela supressão de androgênios na neoplasia de próstata, este estudo almeja discutir acerca das principais rotas fisiopatológicas que induzem a injúria cardiovascular através do uso de agonistas e antagonistas do GnRH e de outros análogos, avaliar os fatores relacionados a lesão miocárdica em pacientes

portadores de câncer de próstata não avançado e para os quadros resistentes à castração, bem como analisar as principais condutas atuais relacionadas ao manejo clínico e as estratégias de cardioproteção para os eventos adversos descritos.

2. Metodologia

Para elucidar a problemática levantada, o presente estudo delimita-se como uma revisão de escopo de literatura, fundamentada mediante o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, em sua extensão para Scoping Reviews (PRISMA-ScR). Destaca-se que o texto em questão se construiu por um processo fragmentado em etapas, sendo estas: definição de pesquisadores interessados; elaboração e registro do protocolo; delimitação e ajuste do objetivo e das questões de pesquisa; definição e ajuste dos critérios de inclusão e exclusão com base nos objetivos e na questão norteadora de pesquisa; descrição do método planejado para a busca e seleção de evidências; busca das evidências em 03 (três) etapas; seleção dos estudos em 03 (três) etapas; extração das evidências encontradas, após a análise dos estudos; e mapeamento dos resumos e das evidências apresentadas pelos textos selecionados.

A questão norteadora do estudo foi: "de que forma a doença cardiovascular se associa às terapias de supressão androgênica utilizadas durante o tratamento do câncer de próstata?". Para esse estudo, utilizou-se a estratégia PEO para delimitar a revisão de escopo, sendo este um acrônimo representado no presente estudo como: P) população - homens portadores de câncer de próstata; E) exposição - terapias de supressão androgênica; O) desfecho - doença cardiovascular. O levantamento bibliográfico foi realizado de forma online, durante os anos de 2020 a 2022, por meio das bases U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed), ScienceDirect. Os descritores obtidos nas ferramentas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), e selecionados para a composição da presente Revisão de Escopo foram: 'Heart', 'Androgen' e "Prostate Cancer", associados exclusivamente ao operador booleano 'AND'.

Foram adotados como critérios de inclusão, uma busca por artigos que abordam as seguintes temáticas: (i) desenvolvimento da doença cardiovascular após o uso das terapias de supressão androgênica em homens portadores de câncer de próstata; (ii) estudos que avaliaram o desenvolvimento de cardiotoxicidade, injúria cardiovascular e síndrome metabólica em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos à supressão androgênica; (iii) textos que abordaram o acompanhamento e manejo de pacientes diagnosticados com câncer de próstata e em uso das terapias de privação de hormônios andrógenos e (iv) artigos escritos em língua portuguesa, inglesa ou em espanhol. Além disso, incluiu-se para a constituição dessa Revisão Escopo um artigo específico proveniente da Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia, datado de 2020, como observado nas referências bibliográficas, bem como uma referência vinculada ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes (INCA), utilizado para estimativa dos casos de neoplasia de próstata no Brasil, datado do ano de 2019. Outra referência inclusa e anexada ao total de artigos selecionados correspondeu a uma citação da própria revista em questão, corroborando para os achados dentro da perspectiva oncológica.

Em relação aos critérios de exclusão, foram rejeitados: (i) artigos fora do limite temporal estabelecido; (ii) relatos de casos; (iii) estudos com animais; (iv) artigos que não avaliaram o desenvolvimento da doença cardiovascular e/ou da cardiotoxicidade e/ou síndrome metabólica; (v) artigos que não consideraram o câncer de próstata, durante as análises. Textos que avaliaram desfechos relacionados a outras neoplasias ou outras condições de hipogonadismo, bem como o uso restrito e isolado de modalidades como a radioterapia ou a orquiectomia, ou apenas os efeitos adversos sem associação com o sistema cardiovascular também foram excluídos.

Por meio do software Rayyan, utilizado para a seleção, realizou-se a remoção das duplicatas e triplicatas entre as bases de dados elegíveis. Dois membros da equipe desempenharam a busca e o julgamento dos trabalhos foi realizado em dois computadores com endereços de protocolo de internet diferentes, utilizando os mesmos descritores e filtros. Em caso de discrepância entre os resultados, um terceiro pesquisador auxiliou na elaboração da busca, minimizando a probabilidade de

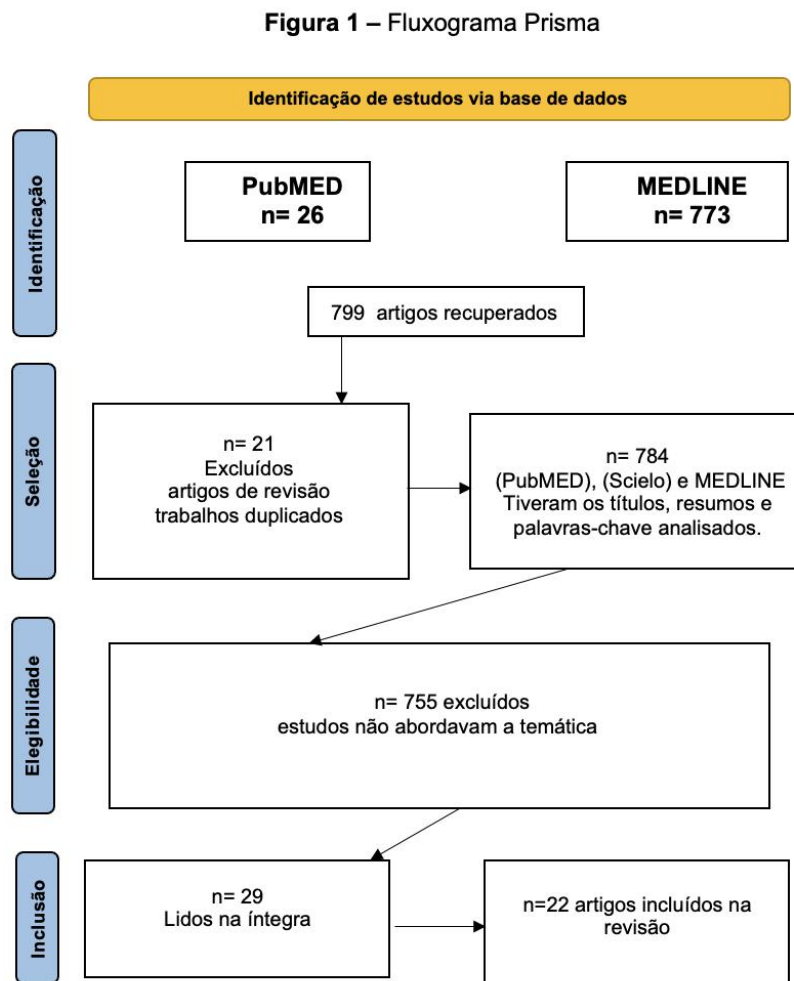
ocorrência de vieses. Foram elencados ao todo 799 artigos. Os títulos e resumos dos artigos foram lidos e analisados quanto à consistência metodológica e à adequação ao recorte temático de doença cardiovascular associada às terapias de supressão androgênica utilizadas para o tratamento do câncer de próstata.

Ainda na metodologia, foi adicionado e referenciado (tanto ao longo do texto, como no final, na lista de referências), o principal autor responsável pelo suporte metodológico para o presente estudo. No caso, determinou-se que o autor foi Hajjar, *et al.*, (2020), através da Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia.

3. Resultados e Discussão

Limitando-se o tempo de publicação para os últimos dois anos e após excluir o material com duplicatas e triplicatas, 784 artigos foram obtidos para leitura na íntegra. Após a aplicação dos critérios de exclusão, ao se avaliar o material que não contemplou a temática e a perspectiva do estudo, foram excluídos 755 artigos, sendo 29 selecionados para avaliação de seus resumos presentes na íntegra. Procedemos à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, que resultou na seleção de 22 artigos para compor o núcleo dessa Revisão de Escopo, sendo 10 textos correspondentes a plataforma do PubMed e 12 textos correspondentes à plataforma do Science Direct, os quais foram selecionados para compor a amostra da presente revisão e serem avaliados na íntegra, conforme a Figura 1.

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de literatura com base na declaração do PRISMA.



Fonte: Autores (2022).

Ao que concerne ao idioma, os artigos gerados foram redigidos em língua inglesa, sendo encontrado apenas um texto redigido em alemão. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em tópicos relevantes para o tema em questão. Os dados obtidos pela revisão e o exame dos assuntos por meio de argumentos provenientes de fontes científicas foram agrupados em quatro categorias denominadas: (i) “Indicações, princípios de utilização e alterações fisiopatológicas associados às terapias de supressão androgênica”; (ii) “Influência cardiovascular exercida por agonistas e antagonistas do hormônio GnRH”; (iii) “Avaliação do risco cardiovascular após a privação androgênica utilizada para o câncer de próstata metastático resistente à castração” e (iv) “Seguimento, manejo e controle dos danos cardiovasculares”.

3.1 Indicações, princípios de utilização e alterações fisiopatológicas associados às terapias de supressão androgênica

Em pacientes portadores de neoplasia de próstata, os níveis reduzidos de testosterona podem ser obtidos através da terapia de privação androgênica (TPA). As principais indicações para utilização desse método incluem a presença de: doença localmente avançada (definida por tumores no estágio de T3 a T4), presença de ao menos um linfonodo positivo (N+), doença metastática e progressiva, resistência à castração não metastática e doença localizada de risco (definida por T3a ou Gleason Score 8–10 ou PSA (antígeno prostático específico) > 20 ng/mL). Dentre os outros principais critérios de elegibilidade vinculados ao uso da supressão de andrógenos, inserem-se a prostatectomia para doença de risco intermediário, bem como as condutas de tratamento que envolvem a neoadjuvância ou a adjuvância associada à radioterapia (Gheorghe, *et al.*, 2021).

O principal objetivo da TPA é restringir a concentração fisiológica dos hormônios androgênicos, que em níveis não patológicos e basais que variam de (300-1000 ng/dl). Nas situações de castração utilizadas para o controle tumoral do câncer de próstata, esses valores decaem para concentrações iguais ou inferiores a 50 ng/dl (Muniyan, *et al.*, 2020). O alcance desse efeito pode ser obtido a partir da administração das terapias angulares de supressão androgênica para o CaP, cujo uso envolve principalmente agonistas do GnRH (leuprolida, goserelina e triptorelina) e antagonistas do GnRH (degarelix, abarelix e relugolix). Também com vasta gama de aplicação clínica, destacam-se os inibidores do citocromo P450-17 A1 (CYP17 A1), os bloqueadores do receptor de andrógeno não esteróide (abiraterona, flutamida e enzalutamida) e os inibidores da 5 α -redutase, como a finasterida e dutasterida, utilizados também para a hiperplasia prostática benigna (HPB) (Gheorghe, *et al.*, 2021).

Os estudos científicos acerca do tema demonstram que os desfechos negativos são dose-dependente e diretamente proporcionais ao tempo de exposição dessas drogas. A associação entre supressores androgênicos de classes distintas detêm maior potencial de toxicidade, embora sejam capazes de gerar uma melhora da sobrevida global (Higano, *et al.*, 2020). Em homens com câncer de próstata avançado ou metastático, os agonistas de GnRH são associados aos bloqueadores dos receptores de androgênio (AR's), neutralizando possíveis picos previsíveis e iniciais de testosterona promovidos pela leuprolida, por exemplo. Por sua vez, a abiraterona pode ser associada à prednisona sob pulsoterapia, embora meta-análises já tenham sido capazes de comprovar a persistência de efeitos adversos provenientes dessa escolha, também denominada de bloqueio androgênico combinado (CAB) (Challa, *et al.*, 2021). Ainda para a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), não há consenso acerca da melhor terapia de escolha para os quadros de câncer de próstata localmente avançados, cujo manejo pode ser precedido a partir do uso de bloqueadores do receptor de androgênio em monoterapia, em detrimento dos agonistas e antagonistas do GnRH (Cereda, *et al.*, 2020).

Nas últimas décadas, inúmeros foram os avanços que despontaram frente a maior compreensão clínica relacionada à biologia do câncer, fato que possibilitou o suporte para tratamentos inovadores e revolucionários, que também atuaram como determinantes para a melhora da sobrevida dos pacientes oncológicos. Todavia, no que se refere ao tratamento quimioterápico utilizado em homens portadores de CaP, o uso das terapêuticas tradicionais e de vanguarda sabidamente induz a efeitos hormonais e metabólicos de caráter deletério, principalmente relacionados às modificações do perfil lipídico em decorrência do hipogonadismo (Lopez, *et al.*, 2022).

Quando presente em concentrações normais, a testosterona atua como precursora do processo de lipólise, cuja ação também depende das catecolaminas. Por sua vez, essas substâncias são capazes de inibir a ação de enzimas, como a lipoproteína lipase, permitindo que haja maior captação de triglicerídeos e consequente redução da gordura visceral. Por isso, esse hormônio também atua na melhoria da performance metabólica do organismo, favorecendo o controle dos níveis de glicose circulantes (Muniyan, *et al.*, 2020). Tendo por base tal consideração, o estudo proposto por Kim e colaboradores sugere que, em decorrência das terapias de castração, os pacientes oncológicos são mais suscetíveis ao aumento dos níveis séricos de colesterol de alta densidade (HDL), além de apresentarem maior expressão de genes promotores de eventos ateroscleróticos, tendo em vista a constante deposição lipídica a qual os vasos sanguíneos são submetidos durante o uso desses quimioterápicos (Kim, *et al.*, 2022).

Estima-se que em 6 meses após o diagnóstico, cerca de 40% dos pacientes portadores de neoplasia de próstata serão submetidos aos regimes da supressão androgênica, de modo que 50% dos indivíduos com essa doença receberão TPA em algum momento das suas vidas. Por isso, o perfil metabólico desses pacientes corresponde a um componente crucial e que deve ser substancialmente comparado e avaliado ao longo do tempo (Challa, *et al.*, 2021). Em um estudo transversal com seguimento de 12 semanas, foi possível observar que homens sob o efeito de TPA apresentaram também maiores níveis de glicose circulante (cerca de 131 mg/dl), em comparação com grupos não submetidos a TPA, cujos valores estiveram por volta de 99 mg/dl. Contudo, esse estudo não encontrou evidências de alterações referentes à proteína C-reativa, considerada um importante marcador inflamatório (Melloni & Roe, 2020).

A literatura sugere que os hormônios androgênicos exercem efeitos de proteção para saúde cardiovascular e endócrina, sobretudo devido ao seu potencial anti-trombótico, vasodilatador e anti-inflamatório (Higano, 2020). Em homens com diagnóstico de CaP, e submetidos aos regimes de castração, a perda dessa capacidade regulatória propicia a deposição lipídica nas artérias, fator que promove a calcificação da camada neointima das coronárias em subseqüência. Levando esse cenário em consideração, os estudos propostos por Kulkarni e colaboradores também sugerem que tais pacientes também apresentam maior susceptibilidade à rigidez vascular e a instabilidade de placas ateroscleróticas (Kulkarni, *et al.*, 2021).

Como já mencionado, a terapia de supressão androgênica está diretamente associada aos eventos bioquímicos que podem suscitar a ruptura das placas de ateroma depositadas nas artérias. A regulação da estabilidade dessas placas depende da atuação de proteínas específicas, a saber: a quitotriosidase humana, o receptor de macrófagos com estrutura colágena, a catepsina D, o superóxido dismutase 2 e a hidroxilase oxidase 1. Entretanto, a literatura demonstrou que em indivíduos sob uso de antagonistas de GnRH, as concentrações desses complexos proteicos tendem a ser maiores, comparativamente aos pacientes que fizeram uso de outros análogos, e por isso que essa classe exerce um efeito de proteção direta ao endotélio dos vasos sanguíneos que suprem o tecido miocárdico. De forma geral, acredita-se que a desestabilização dessas placas preceda a isquemia (Lifshitz, *et al.*, 2021).

3.2 Influência cardiovascular exercida por agonistas e antagonistas do hormônio GnRH

Duas classes de drogas protagonizam a terapia de privação androgênica, a saber: os agonistas e os antagonistas de GnRH. Ambas atuam diretamente sobre o intrincado eixo hipotálamo-hipófise-gônada, culminando em diminuição dos níveis séricos de testosterona total e livre na vigência da terapia de privação androgênica, eficaz na redução da mortalidade por câncer de próstata, mas que eleva o risco cardiovascular (Bigaran, *et al.*, 2021).

O mecanismo de ação das drogas agonistas consiste, primordialmente, no aumento da secreção de hormônio luteinizante (LH) pela hipófise anterior. Este efeito eleva os níveis de testosterona nas primeiras semanas de tratamento, que por *feedback* negativo inibe a secreção de LH ocasionando, por fim, a diminuição dos níveis de testosterona sérica. Quanto aos antagonistas, estes bloqueiam a ligação da testosterona sérica livre em receptores androgênicos das células prostáticas,

umentando a eficácia farmacodinâmica dos agonistas de GnRH. Há de se concluir, evidentemente, que existe um efeito sinérgico entre tais drogas. Contudo, é importante frisar que a administração concomitante destas drogas agrava o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (Gheorghe, *et al.*, 2021).

Os agonistas do GnRH tendem a apresentar efeitos cardiovasculares mais importantes. Esta classe de drogas pode induzir lesão cardíaca por desestabilização de placas ateroscleróticas, aumentando o risco para o infarto agudo do miocárdio e para os fenômenos tromboembólicos. Comparativamente, os efeitos cardiovasculares dos antagonistas do GnRH são menos expressivos do que o dos agonistas, conforme demonstrado pelo estudo HERO, que incluiu 934 pacientes tratados com agonista de GnRH (leuprolida) *versus* antagonista de GnRH (relugolix), sendo este último associado a um risco 54% menor de infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e mortalidade por todas as causas (Gheorghe, *et al.*, 2021). Outro estudo similar, porém com n = 622 revelou que a incidência de um evento cardiovascular adverso maior foi de 3,6% no grupo do reludolix *versus* 17,8% no grupo da leuprolida (Davey & Alexandrou, 2021).

Apesar do sucesso clínico da terapia de privação androgênica no manejo do câncer de próstata, há um crescente corpo de dados sugerindo que a TPA está associada ao aumento de eventos adversos CV. A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) classifica as complicações CV induzidas pela terapia do câncer em as nove categorias principais a seguir: i) disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca (IC), ii) doença arterial (DAC), iii) doença valvular, iv) arritmias (especialmente prolongamento do intervalo QT), v) hipertensão, vi) doença tromboembólica, vii) doença vascular periférica e acidente vascular cerebral, viii) hipertensão pulmonar e ix) complicações pericárdicas. A administração a longo prazo de agonistas de GnRH pode conduzir a alguns desses eventos de risco CV, que são discutidos mais adiante (Muniyan, *et al.*, 2020).

Uma vasta gama de intervenções pode ser empregada para o câncer de próstata não avançado. Um estudo multicêntrico, retrospectivo e randomizado, ao avaliar pacientes portadores de CaP não avançado, e diagnosticados previamente com doença cardiovascular (principalmente hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus, episódios prévios de infarto ou revascularização prévia), indicou que os eventos cardiovasculares subsequentes ao uso de agonistas de GnRH é comparativamente maior em relação a utilização de antagonistas desse hormônio. Assim, os indícios científicos para esse estudo demonstraram que a leuprolida pode gerar maiores taxas de cardiotoxicidade, em relação ao uso de degarelix (Melloni, *et al.*, 2020).

Melloni e colaboradores também descreveram uma maior predominância de efeitos cardiovasculares adversos e relacionados ao uso de agonistas de GnRH. Em uma coorte com mais de 70000 indivíduos com diagnóstico de CaP locorreional, observou-se que os grupos que receberam a administração dessa classe terapêutica evoluíram com maiores desfechos cardiovasculares de alto risco, sendo a diabetes incidente, o infarto agudo do miocárdio, a doença coronariana e a morte súbita os mais relatados ao longo de um acompanhamento de 2 anos (Melloni, *et al.*, 2020). Outros ensaios clínicos, como o estudo de Melloni e Roe (2020), também sugerem que a TPA com o uso de agonistas para o CaP não metastático promove o surgimento de eventos cardiovasculares adversos de mesma ordem. Para Muniyan e colaboradores, por sua vez, o uso de agonistas do GnRH está diretamente envolvido com o desbalanço eletrolítico nos miócitos quem compõem o tecido cardíaco, aumentando o prolongamento do intervalo QT em até 6 meses de uso (Muniyan, *et al.*, 2020).

As análises de desfechos adversos induzidos pelo uso de agonistas e antagonistas do hormônio GnRH também estiveram presentes e podem ser endossadas por outros estudos clínicos. Higano, em sua revisão com pacientes portadores de CaP avançado sob uso de TPA, alerta que os antagonistas do GnRH possuem menor associação com desfechos cardiovasculares menos graves, diferentemente daqueles indivíduos submetidos às terapias com uso de agonistas. Além disso, o uso adicional de novos agentes hormonais, como os bloqueadores dos receptores de androgênio, confere um maior risco de injúria cardiovascular, sobretudo em pacientes previamente cardiopatas (Higano, 2020). Contudo, é importante frisar que

apesar da maior toxicidade, os agonistas de GnRH possuem administração farmacológica mais simples que os antagonistas, uma vez que apresentam menor frequência de aplicação e custo por dose (Muniyan, *et al.*, 2020).

A estimativa de risco cardiovascular também pode ser feita em pacientes que possuem CaP através do escore de Framingham. No estudo desenvolvido por Challa e colaboradores, indicou-se o uso dessa estratificação de risco com o intuito de se avaliar a predisposição dos pacientes aos eventos malignos de ordem cardiovascular, embora esse escore não tenha sido validado especificamente para o câncer de próstata e seus agravos. Através dessa avaliação, os autores sugeriram que o uso, por ao menos 1 ano, de agonistas do GnRH em homens portadores de CaP intermediário ou avançado, e que também detém elevados escores de Framingham, promove a ocorrência de um risco 20% maior para o desenvolvimento de efeitos cardiovasculares adversos, em comparação aos indivíduos que não fazem uso de TPA ou possuem Framingham com baixa pontuação (Challa, *et al.*, 2021).

Nos pacientes com história prévia de isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular submetidos ao uso de TPA com agonistas e antagonistas, foi possível observar que o uso dessa estratégia pode induzir o risco de novas intervenções cardiovasculares, incluindo a angioplastia transluminal percutânea e a cirurgia de revascularização do miocárdio. Na avaliação proposta por Kim e colaboradores, o uso da TPA não é capaz de promover eventos cardíacos de ordem adversa em pacientes com história prévia de cardiomiopatia inespecífica, contudo, está relacionada ao desenvolvimento de piores desfechos em indivíduos portadores de diabetes mellitus, DCV prévia de origem isquêmica ou sob uso de anticoagulantes, como a varfarina. Os resultados desse estudo também sugeriram que pacientes portadores de CaP e DCV prévia não categorizada tendem a ser sub tratados, de modo que a existência de cardiopatias não isquêmicas, como a hipertensão ou a doença valvar podem atuar como uma barreira preciosa e que limita o uso de supressores androgênicos em doses plenas ou em seu melhor tempo de recomendação (Kim, *et al.*, 2022).

A influência cardiovascular em pacientes negros sob uso de TPA ainda é estatisticamente controversa. Em parte esse fato se justifica pela presença escassa que as populações afrodescendentes detém como constituintes nas avaliações observacionais. Embora um terço das mortes por câncer de próstata nos EUA ocorram em afro-americanos, apenas menos de 5% dos estudos multicêntricos sobre CaP envolvem essa parcela populacional, demonstrando que os desfechos do mundo real podem ser ainda mais significativos (Challa, *et al.*, 2021). Por sua vez, os estudos que compreendem homens com maior faixa etária submetidos ao hipogonadismo por castração androgênica comprovam que esse subgrupo tende a desenvolver maiores agravos por hospitalização em decorrência da cardiotoxicidade (Gheorghe, *et al.*, 2021).

3.3 Avaliação do risco cardiovascular após a privação androgênica utilizada para o câncer de próstata metastático resistente à castração

Cereda e colaboradores descrevem que o câncer de próstata resistente à castração (mCPRC) corresponde a um estágio fatal, de péssimo prognóstico e com sobrevida média de 12-18 meses. Dentre os critérios adotados para o reconhecimento dessa condição, a Associação Europeia de Urologia define que durante o acompanhamento de portadores de CaP, deve haver três aumentos consecutivos nos níveis séricos de PSA (acima de 2,0 ng/ml) dosados semanalmente, ambos resultando em aumento de 50% em relação ao nadir, associados ou não ao aparecimento de 2 novas lesões ósseas ou em tecidos moles (Asensio, *et al.*, 2022). Devido a perda da sensibilidade frente às drogas tradicionais, esse estágio clínico do câncer de próstata costuma ser responsivo a abiraterona (ABI) ou enzalutamida (ENZ), drogas que, embora tóxicas para o sistema cardiovascular, costumam deter tolerabilidade aceitável e risco benefício favorável (Cereda, *et al.*, 2020).

Na análise de Vinh-Hung e coautores, que avaliou pacientes portadores de neoplasia de próstata resistente à castração e com idade superior aos 75 anos, foi possível observar que com o avanço da idade, as doenças crônicas do coração, incluindo a insuficiência cardíaca, a hipertensão e as arritmias estruturais se tornam mais prevalentes que o CaP, ultrapassando inclusive

o risco de morte dessa condição. A maioria dos indivíduos analisados por esse ensaio retrospectivo já possuía diagnóstico prévio de cardiomiopatias, de modo que não foi possível atribuir a indução de maiores injúrias miocárdicas pelo uso de enzalutamida e abiraterona em pacientes com idade consideravelmente avançada, e que evoluíram ao óbito por causas de etiologia indeterminada (Vinh-Hung, *et al.*, 2020).

Ao comparar o uso entre abiraterona e enzalutamida, os achados do estudo de Hu *et al.* (2022) apontam que os usuários de ABI são mais propensos a evoluírem com insuficiência cardíaca descompensada, impactando diretamente nos índices de hospitalização. Nessa coorte, que compreendeu a avaliação de 2183 pacientes, observou-se que as taxas de internamento hospitalar relacionado às cardiopatias foram de 9,8 eventos a cada 100 pessoas-ano, de modo a maior parcela desses desfechos esteve vinculada ao grupo que utilizou abiraterona como primeira escolha para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (Hu, *et al.*, 2022). Corroborando também com esses achados, as evidências propostas por Kulkarni, *et al.*, 2021, também indicaram que a abiraterona, comparativamente a enzalutamida, promoveu maiores desfechos relacionados ao infarto agudo do miocárdio e ao acidente vascular cerebral. Contudo, cumpre ressaltar que a indução de obesidade sarcopênica, de quadros diabetogênicos, além da própria hipertensão ocorre tanto pelo uso de ABI quanto de terapias que envolvam o ENZ. Por isso, o uso de ambas medicações podem favorecer o aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV's) (Cereda, *et al.*, 2020).

Em homens com DCV prévia, sob uso de acetato de abiraterona ou de enzalutamida, a mortalidade por agravamento da doença cardiovascular é consideravelmente maior do que aqueles indivíduos portadores de CaP e que não possuem cardiomiopatia prévia, sobretudo nos primeiros 6 meses de TPA. Os achados de Lu-Yao e colaboradores sugerem que para esse cenário, o uso de ABI também esteve relacionado a um maior índice de hospitalização em pacientes com várias condições cardiovasculares, de forma que os mesmos padrões não foram encontrados em indivíduos sob uso de enzalutamida. Além disso, também foi possível observar que a hipertensão arterial sistêmica se revelou como uma condição independente e associada a um maior índice de internamento hospitalar por agravamento de DCV prévia (Lu-Yao, *et al.*, 2020).

Uma das grandes limitações vinculadas a utilização de doses plenas do acetato de abiraterona corresponde ao fato de que essa medicação é considerada um inibidor do sistema p450, enzima que por sua vez está diretamente relacionada aos processos de metabolização de uma extensa gama de fármacos. Contudo, ao realizar o bloqueio desse complexo bioquímico, o ABI pode aumentar a toxicidade de outras drogas, gerando intolerância farmacológica, fato que sustenta a cautela necessária para a administração de drogas como os anti-hipertensivos, cuja biodisponibilidade e tempo de meia-vida podem aumentar em decorrência desse processo. Em pacientes com doenças de base do coração, e que eventualmente também façam o uso prévio de fármacos por tempo indeterminado, a administração de supressores androgênicos para o mCPRC pode se configurar como uma escolha de difícil avaliação a longo prazo (Lu-Yao, *et al.*, 2020).

Não há consenso na literatura para a definição de câncer de próstata resistente à castração sem presença de doença metastática (M0) ou com progressão isolada de antígeno prostático específico (PSA). Ainda há uma escassez de dados e de segurança em relação à escolha ideal de supressores androgênicos para condições semelhantes a essa. Os estudos que avaliam esses cenários ainda estão em andamento, ou são incapazes de gerar desfechos pertinentes devido ao tempo reduzido de seguimento para os pacientes que são acompanhados clinicamente. Contudo, recomenda-se como opções padrão a observação ou o uso de agentes de supressão hormonal da nova geração em doses adaptáveis e individualizadas, mesmo não havendo evidências científicas fortes o suficiente e que indiquem melhoria de sobrevida a partir dessa estratégia (Hu, *et al.*, 2022).

3.4 Seguimento, manejo e controle dos danos cardiovasculares

O seguimento de pacientes com doenças do coração e CaP deve ser sistemático. Após a obtenção da história clínica detalhada e a realização de um exame físico acurado, recomenda-se a solicitação de um eletrocardiograma, podendo ainda

contar com a solicitação de outros exames complementares, como o Holter e o ecocardiograma transtorácico, objetivando-se a monitoração mais específica e para o acompanhamento de possíveis injúrias miocárdicas estruturais e documentação da presença de ritmo sinusal.

Para os pacientes previamente cardiopatas, a investigação clínico-laboratorial através da avaliação dos biomarcadores cardíacos tem se revelado útil, principalmente em relação ao monitoramento do NT pró - BNP e da proteína ultrasensível (hsTn). Assim como apontou o estudo de Margel e colaboradores, o rastreamento desses biomarcadores por um período de até 12 meses se mostrou útil na predição precoce de doenças isquêmicas e de eventos tromboembólicos em homens com diagnóstico de CaP (Margel, *et al.*, 2021).

As terapias sistêmicas contra o câncer de próstata podem aumentar o risco associado às doenças cardiovasculares. Apesar de existirem diversas evidências dos riscos de TPA e DCV, faltam publicações que identifiquem, desenvolvam ou até conceituem estratégias eficientes para o manejo da disfunção cardíaca decorrente dessas terapias. Acredita-se que seja possível utilizar uma classe de inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5) específicos de cGMP na redução dos efeitos cardiovasculares deletérios. Como recomendação, indica-se o uso dos fármacos pertencentes a essa classe (sildenafil, vardenafil, tadalafil) antes da administração dos regimes de privação androgênica em pacientes com risco cardiovascular prévio, evitando-se através da cardioproteção antecipada, o desenvolvimento de agravos a longo prazo, como o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca e cardiomiopatia dilatada (Morgans, *et al.*, 2021).

Uma outra opção que pode ser indicada no controle de danos cardiovasculares é a aspirina. Este medicamento é comumente usado pelo seu efeito anti-inflamatório e analgésico, além de ser capaz de reduzir o risco de eventos relacionados à doença isquêmica do coração e/ou acidentes cerebrovasculares. A literatura também sugere que o uso regular de aspirina pode reduzir o risco de desenvolvimento e progressão do câncer de próstata, evitando os quadros de recidivas para essa doença. Contudo, os mecanismos subjacentes relacionados a esses efeitos ainda não estão totalmente elucidados (Joshi, *et al.*, 2020). Joshi e colaboradores também indicam que um outro aspecto intrigante é que o uso de aspirina pode prevenir o estabelecimento de metástases à distância em pacientes que desenvolvem essa malignidade. Assim, pode-se inferir que este AINE é extremamente relevante por modificar o risco de CaP.

Lopez *et al.* (2022) constatou que o uso de dislipimiantes (*e.g.* estatinas) foi uma boa opção para homens com CaP e risco cardiovascular relacionado às doenças coronarianas, por exemplo. De acordo com os achados deste estudo retrospectivo, estatinas isoladas ou em combinação, participam ativamente na redução de desfechos cardiovasculares graves, nas populações geral e livre de câncer, assim como em entre os sobreviventes de CaP. Essa análise também demonstrou que o uso de reposição hormonal com testosterona promove o desenvolvimento de menos agravos de caráter cardiovascular, contudo, esse desfecho não pode ser observado especificamente para as populações sobreviventes de CaP (Lopez, *et al.*, 2022).

A administração de estrógenos por via transdérmica se revelou como uma estratégia controversa para a redução da morbimortalidade decorrente das DCV's em homens com câncer de próstata. Por evitar o mecanismo de primeira passagem hepática, essa via de administração farmacológica supostamente permitiria uma redução dos índices de cardiotoxicidade. Contudo, no estudo multicêntrico, randomizado, de fase 2, proposto pela análise de Langley e colaboradores, homens com CaP avançado ou metastático, em uso de adesivos de reposição estrogênica, na dose de 400µg diárias não apresentaram melhoras dos desfechos cardiovasculares em comparação aos pacientes que fizeram uso de agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante pelo mesmo período (Langley, *et al.*, 2021).

Por fim, as estratégias de manejo para pacientes com mCRPC também tratados para comorbidades, incluindo doença CV, requerem seleção adequada de terapia, dieta e exercícios para atender às necessidades do perfil individual do paciente (Morgans, *et al.*, 2021). Bigaran e colaboradores (2020) observaram em alguns estudos avaliados, que o exercício pode melhorar significativamente alguns, mas não todos, os marcadores de saúde cardiometabólica. Os pesquisadores descobriram

que os pacientes se beneficiam tanto física quanto psicologicamente durante e depois das práticas de exercício (Morgans, *et al.*, 2021).

4. Conclusão

Com base nos aspectos discutidos no presente estudo, destaca-se a importância das terapias de supressão androgênica utilizadas para o câncer de próstata, tendo em vista os inúmeros efeitos benéficos que esses fármacos promovem na qualidade de vida e na mortalidade dos pacientes. Apesar de tais benefícios, contudo, o uso dessas medicações também se associa a efeitos deletérios evidentes, principalmente em indivíduos portadores de doença cardiovascular prévia e submetidos a terapia a longo prazo, ou associada a quimioterápicos em adição no mesmo esquema.

Os estudos analisados apontam a doença arterial coronariana, a insuficiência cardíaca congestiva, o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral como os principais efeitos adversos devido às suas elevadas incidências e a dificuldade do manejo desses quadros, principalmente em pacientes com idade avançada e comorbidades prévias de ordem cardiovascular. A hipertensão arterial sistêmica também é relatada como um evento adverso extremamente frequente. As principais limitações que compõem esse estudo remetem ao curto período de seguimento dos pacientes incluídos na amostra desta revisão, bem como a heterogeneidade das recomendações para grupos populacionais com formas de acompanhamento e desfechos distintos. Em decorrência disso, optou-se pela realização de uma revisão de escopo, na tentativa de se abarcar o maior número possível de eventos e de populações avaliadas. Não obstante, foi possível constatar uma escassez de dados no que tange a um consenso sobre a descontinuação dos supressores androgênicos em regime de TPA, além da ausência de critérios acerca do limiar aceitável de toxicidade para essas drogas. Os achados referentes à escolha das terapias para o controle dos efeitos cardiovasculares adversos também apresentou falta de cegamento, além de definições a serem melhor esclarecidas.

Como sugestões para os próximos trabalhos acerca do tema, propomos a avaliação dos pacientes por um maior período, bem como a realização de cegamentos e comparação entre os agravos da doença cardiovascular associada ao CaP. Não obstante, também é imprescindível que haja uma maior inclusão de populações que até o momento apresentam maiores índices de complicações em decorrência dos regimes de castração, a saber homens negros e com idade avançada, permitindo-se, assim, o surgimento de novas definições terapêuticas para o gerenciamento de injúrias cardiovasculares. Estudos que envolvam a resistência à castração metastática e não metastática, bem como as indicações mais claras para o câncer de próstata localmente avançado também devem ser desenvolvidos a longo prazo.

No que se refere às perspectivas futuras, espera-se que mais ensaios acerca da associação das doenças cardiovasculares e das estratégias de privação androgênica utilizadas para o câncer de próstata sejam produzidos, a fim de estabelecer um consenso quanto a definição, manejo da toxicidade cardiovascular e melhores formas de associação dos regimes para castração hormonal. A medida que novas abordagens terapêuticas e análises com uma maior quantidade de desfechos primários e secundários sejam fomentados, torna-se evidente a necessidade de oferta de uma maior amplitude de cuidados multidisciplinares para homens portadores de CaP, envolvendo cardiologistas, urologistas, geriatras e oncologistas. Almeja-se assim que os agravos por DCV's associadas a TPA possam ser previstos e manejados, permitindo a efetivação de estratégias eficientes e com bom custo benefício.

Referências

Asensio, A. A., Ossorio, J. A., Olmo, J. C., Abal, V. C., Soto, A. J., Espinos, E. L., & Vilaseca, A. (2022). Non-metastatic castration-resistant prostate cancer: management recommendations. *Actas Urol Esp. (English Edition)*.

Bigaran, A., Zopf, E., Gardner, J., La Gerche, A., Murphy, D. G., Howden, E. J., & Cormie, P. (2021). The effect of exercise training on cardiometabolic health in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 24(1), 35-48.

- Cereda, V., Falbo, P. T., Manna, G., Iannace, A., Menghi, A., Corona, M., & Lanzetta, G. (2020). Hormonal prostate cancer therapies and cardiovascular disease: a systematic review. *Heart Fail. Rev.*, 1-16.
- Challa, A. A., Calaway, A. C., Cullen, J., Garcia, J., Desai, N., Weintraub, N. L., & Guha, A. (2021). Cardiovascular toxicities of androgen deprivation therapy. *Curr Treat Options Oncol.*, 22(6), 1-20.
- Davey, P., & Alexandrou, K. (2021). Assessment and mitigation of cardiovascular risk for prostate cancer patients: a review of the evidence. *Int. J. Clin. Pract.*, 2022.
- Gheorghe, G. S., Hodoroaga, A. S., Ciobanu, A., Nanea, I. T., & Gheorghe, A. C. D. (2021). Androgen deprivation therapy, hypogonadism and cardiovascular toxicity in men with advanced prostate cancer. *Curr Oncol.*, 28(5), 3331-3346.
- Hajjar, L. A., Costa, I. B. S. D. S. D., Lopes, M. A. C. Q., Hoff, P. M. G., Diz, M. D. P. E., Fonseca, S. M. R., & Kalil Filho, R. (2020). Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia–2020. *Arq. Bras. Cardiol.*, 115, 1006-1043.
- Higano, C. S. (2020, December). Update on cardiovascular and metabolic risk profiles of hormonal agents used in managing advanced prostate cancer. *Urol. Oncol.* (38(12), 912-917). Elsevier.
- Hu, J., Aprikian, A. G., Vanhuyse, M., & Dragomir, A. (2022). Comparative cardiovascular safety of novel hormonal agents in metastatic castration-resistant prostate cancer using real-world data. *Clin. Genitourin. Cancer*, 20(1), 17-24.
- INCA. (2019). Tipos de câncer. *Portal eletrônico do INCA*. <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata/profissional-de-saude>
- Joshi, S. N., Murphy, E. A., Olaniyi, P., & Bryant, R. J. (2021). The multiple effects of aspirin in prostate cancer patients. *Cancer Treat. Res.*, 26, 100267.
- Kenk, M., Grégoire, J. C., Coté, M. A., Connelly, K. A., Davis, M. K., Dresser, G., & Fleshner, N. (2020). Optimizing screening and management of cardiovascular health in prostate cancer: A review. *Can. Urol. Assoc. J.*, 14(9), E458.
- Kim, D. K., Lee, H. S., Park, J. Y., Kim, J. W., Hah, Y. S., Ha, J. S., & Cho, K. S. (2022, January). Risk of cardiovascular intervention after androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with a prior history of ischemic cardiovascular and cerebrovascular disease: A nationwide population-based cohort study. *Urol. Oncol.: Semin. Orig. Investig.* (Vol. 40, No. 1, pp. 6-e11). Elsevier
- Kulkarni, A. A., Rubin, N., Tholkes, A., Shah, S., Ryan, C. J., Lutsey, P. L., & Rao, A. (2021). Risk for stroke and myocardial infarction with abiraterone versus enzalutamide in metastatic prostate cancer patients. *ESMO open*, 6(5), 100261.
- Langley, R. E., Gilbert, D. C., Duong, T., Clarke, N. W., Nankivell, M., Rosen, S. D., & Parmar, M. (2021). Transdermal oestradiol for androgen suppression in prostate cancer: long-term cardiovascular outcomes from the randomised Prostate Adenocarcinoma Transcutaneous Hormone (PATCH) trial programme. *Lancet.*, 397(10274), 581-591.
- Lifshitz, K., Ber, Y., Shenhar, C., Nillson, J., Peer, A., Rosenbaum, E., & Margel, D. (2021). Cardiovascular proteomics: A post hoc analysis from a phase II randomized clinical trial comparing GnRH antagonist vs GnRH agonist among men with advanced prostate cancer. *J. Urol.*, 206(4), 952-959.
- Lopez, D. S., Kim, H., Polychronopoulou, E., Taha, S., Tsilidis, K. K., Villasante-Tezanos, A., & Canfield, S. (2022). Joint association of statins and testosterone replacement therapy with cardiovascular disease among older men with prostate cancer: SEER-Medicare 2007–2015. *Cancer Epidemiol.*, 79, 102172
- Lu-Yao, G., Nikita, N., Keith, S. W., Nightingale, G., Gandhi, K., Hegarty, S. E., & Kelly, W. K. (2020). Mortality and hospitalization risk following oral androgen signaling inhibitors among men with advanced prostate cancer by pre-existing cardiovascular comorbidities. *Eur. Urol.*, 77(2), 158-166.
- Margel, D., Ber, Y., Peer, A., Shavit-Grievink, L., Pinthus, J. H., Witberg, G., & Rosenbaum, E. (2021). Cardiac biomarkers in patients with prostate cancer and cardiovascular disease receiving gonadotrophin releasing hormone agonist vs antagonist. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 24(1), 177-185.
- Melloni, C., & Roe, M. T. (2020, February). Androgen deprivation therapy and cardiovascular disease. *Urol. Oncol.: Semin. Orig. Investig.* (38(2), 45-52). Elsevier.
- Melloni, C., Slovin, S. F., Blemings, A., Goodman, S. G., Evans, C. P., Nilsson, J., & PRONOUNCE Investigators. (2020). Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide for advanced prostate cancer: the PRONOUNCE trial study design. *Cardio-oncology*, 2(1), 70-81.
- Morgans, A. K., Shore, N., Cope, D., McNatty, A., Moslehi, J., Gomella, L., & Sartor, O. (2021, January). Androgen receptor inhibitor treatments: Cardiovascular adverse events and comorbidity considerations in patients with non-metastatic prostate cancer. *Urol. Oncol.: Semin. Orig. Investig.* (39(1), 52-62). Elsevier
- Muniyan, S., Xi, L., Datta, K., Das, A., Teply, B. A., Batra, S. K., & Kukreja, R. C. (2020). Cardiovascular risks and toxicity-The Achilles heel of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.*, 1874(1), 188383.
- Queiroz, L. D. F. R., de Negreiros, R. V., Pereira, A. M., Luna, A. C. R., Menezes, G. R. S., de Medeiros Pereira, M. A., & Porto, R. F. (2022). Morbimortalidade por câncer de próstata nas regiões brasileiras no período de 2016 a 2020. *RSD*, 11(3), e26511326293-e26511326293.
- Vinh-Hung, V., Natchagande, G., Joachim, C., Gorobets, O., Drame, M., Bougas, S., & Yin, M. (2020). Low-dose enzalutamide in late-elderly patients (≥ 75 years old) presenting with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer*, 18(6), e660-e668.