



Mortalidade por eventos cardiovasculares em pacientes com câncer da próstata recebendo análogos LH-RH – revisão sistemática e metanálise

Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira
Otávio Clark
Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Flávio Horta Bretas
Marcus Sadi
Walter José Koff

| | |
|--------------------------|----------------|
| Introdução | Pág. 04 |
| Métodos | Pág. 05 |
| Resultados | Pág. 06 |
| Discussão | Pág. 07 |
| Conclusão | Pág. 08 |
| Referências | Pág. 09 |
| Autores | Pág. 10 |

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Nelson Rodrigues Netto Jr [TiSBU]
Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Presidente
Otávio Clark [Oncologista]
Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]
Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU]
Marcus Sadi [TiSBU] - Secretário
Walter José Koff [TiSBU]

O uso de análogos LH-RH é parte fundamental do tratamento do câncer da próstata. A indicação destas medicações se dá em vários momentos do tratamento: no período neoadjuvante, adjuvante ou no tratamento da doença metastática⁽¹⁻⁴⁾. As vendas globais destes medicamentos em 2007 foram de mais de um bilhão de dólares americanos.

Apesar de largamente usados na prática, alguns estudos têm apontado para um possível aumento na

incidência de eventos adversos no sistema cardiovascular associado com o uso destes medicamentos^(5, 6).

Vários estudos randomizados publicados no passado voltaram a ser reanalisados, a fim de determinar se esta associação realmente existe. Entretanto, até o presente não conseguimos localizar nenhuma revisão sistemática que avalie de forma global se há uma associação entre mortalidade por eventos cardiovasculares e o uso de análogos LH-RH^(3, 7-10).

Realizamos uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de determinar se existe uma associação entre uso de análogos LH-RH e mortalidade por eventos cardiovasculares em pacientes com câncer da próstata.

Realizamos uma ampla busca nas principais bases de dados informatizadas de literatura médica (MEDLINE, CENTRAL, LILACS, Science Citation Index, entre outras) para localizar estudos randomizados, em sua publicação original ou em reanálises que tenham randomizado pacientes com câncer da próstata para receber ou não análogos LH-RH e que tenham reportado a incidência de mor-

talidade por eventos adversos ligados ao aparelho cardiovascular.

Inicialmente, nos asseguramos de que cada estudo fosse realmente randomizado e verificamos a presença de relato de mortes por eventos cardiovasculares. Em seguida, foram extraídos os dados numéricos relativos a este desfecho clínico de cada um dos estudos. Os dados foram submetidos a uma metanálise realizada utilizando o programa REVMAN 5.01. Utilizamos como medida de associação o risco relativo (RR) e calculamos o intervalo de confiança de 95% (IC) do desfecho de interesse. Para avaliação de heterogeneidade, usamos o método I^2 .

RESULTADOS

Nossa busca retornou 285 referências. Destas, 17 eram estudos que inicialmente pareciam preencher nossos critérios de inclusão^(2-4,7-20). Após uma análise mais detalhada, apenas cinco destes relataram a mortalidade ligada ao aparelho cardiovascular^(3,9,14,15,18). Destes cinco, um⁽¹⁵⁾ comparou o uso de análogos LH-RH por curto prazo (quatro meses) contra prazo longo (28 meses). Decidimos por incluir este estudo na análise, considerando o grupo que recebeu análogos

por quatro meses como controle, e realizar uma avaliação de sensibilidade, excluindo-o posteriormente.

A metanálise não mostrou diferenças na incidência de mortes entre os grupos RR = 0,95 (IC = 0,74 a 1,21; p=0,66). Não houve heterogeneidade detectável na análise (I²= 0%). A análise de sensibilidade após a exclusão do estudo citado⁽¹⁵⁾ continuou não mostrando diferenças na mortalidade RR=0,82 (IC = 0,61 a 1,1; p=0,19) sem heterogeneidade (I²=0).

Desde a publicação do estudo VACURG na década de 60, que mostrou um aumento da mortalidade cardiovascular associado ao uso de dietilestilbestrol (DES) na dose de 5 mg/dia, o uso de medicamentos no tratamento do câncer da próstata avançado associou-se potencialmente a esses eventos adversos, que comprometiam a eficácia do tratamento. Todos os trabalhos que realizam hormonioterapia para o câncer da próstata metastático, desde então, comparam seus dados de mortalidade e efeitos colaterais contra a orquiectomia bilateral, procedimento introduzido na década de 40.

O uso de análogos de LHRH na apresentação de depósito mensal vem sendo feito desde a década de 80, e apesar de efeitos colaterais imediatos (ex: *flare*), agudos (ex: fogachos e disfunção erétil), e tardios (ex: anemia, osteoporose, perda muscular), substituiu em grande parte a orquiectomia e o DES, como método de eleição de deprivação hormonal. Em uma metanálise

de 24 estudos envolvendo mais de 6.600 pacientes, a sobrevida global com o uso de agonistas de LHRH foi equivalente à da orquiectomia⁽²¹⁾.

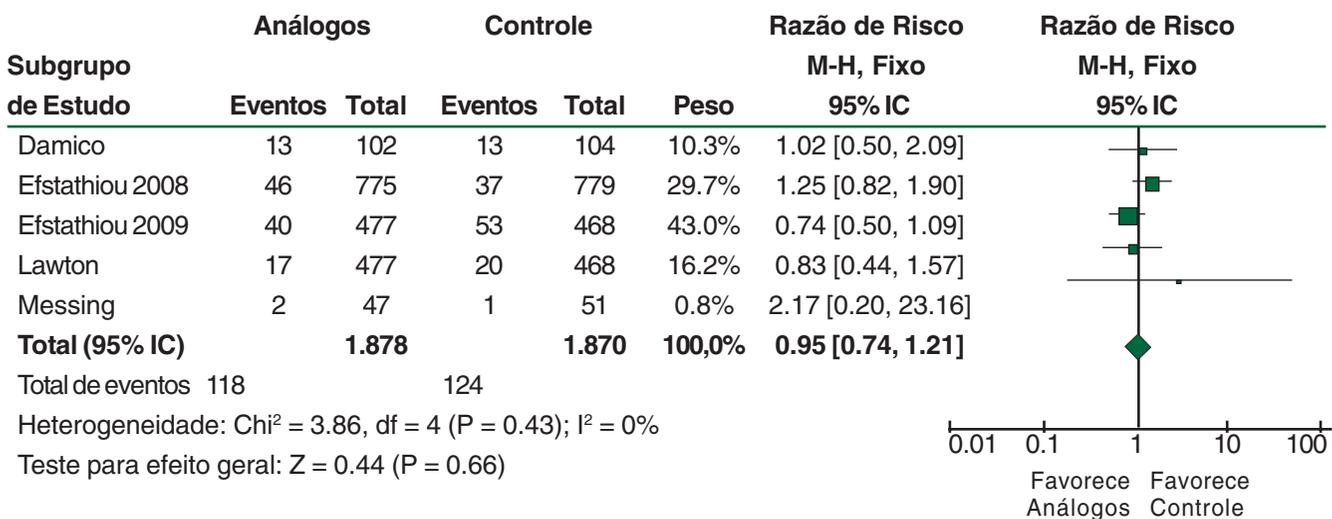
No entanto, ainda existiam dúvidas referentes especificamente à mortalidade cardiovascular com o uso desta medicação. Keating e cols., em estudo retrospectivo recente, aventaram um possível aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares associadas ao uso de agonistas de LHRH, e sugeriram que outros estudos seriam necessários. Estes eventos seriam devidos a alterações de lipoproteínas, maior rigidez das paredes arteriais e prolongamento do intervalo QT⁽²²⁾.

A despeito das preocupações levantadas, até o presente momento não há evidências de que o uso de análogos de LHRH esteja associado com aumento de mortalidade cardiovascular. Existem, contudo, alguns estudos randomizados já publicados que ainda não relataram seus dados referentes a este desfecho clínico, e aguardam-se suas publicações.

CONCLUSÃO

Nesta revisão sistemática, não encontramos associação entre uso de análogos LH-RH e aumento na mortalidade cardiovascular.

Metanálise da mortalidade por eventos cardiovasculares de 5 estudos



1. Parker C, Sydes MR, Catton C, Kynaston H, Logue J, Murphy C, et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1376-9.
2. Shipley WU, Desilvio M, Pilepich MV, Roach M, 3rd, Wolkov HB, Sause WT, et al. Early initiation of salvage hormone therapy influences survival in patients who failed initial radiation for locally advanced prostate cancer: A secondary analysis of RTOG protocol 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1162-7.
3. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):472-9.
4. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):800-7.
5. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Vernon C, Rajkumar C. Effect of androgen suppression compared to androgen receptor blockade on arterial stiffness in men with prostate cancer. *J Androl*. 2009 Jan 22.
6. Kintzel PE, Chase SL, Schultz LM, O'Rourke TJ. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy*. 2008 Dec;28(12):1511-22.
7. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo B, Kantoff PW. Risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):2979-83.
8. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Aug 18;292(7):821-7.
9. 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 Jan 1;27(1):92-9.
10. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999 Dec 9;341(24):1781-8.
11. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*. 1997 Feb;79(2):235-46.
12. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997 Jul 31;337(5):295-300.
13. Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. Radiation Therapy Oncology Group. *Urology*. 1999 Sep;54(3):495-502.
14. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Jan 23;299(3):289-95.
15. 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 Oct;54(4):816-23.
16. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, et al. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2004 May;93(7):975-9.
17. Lawton CA, Winter K, Byhardt R, Sause WT, Hanks GE, Russell AH, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jul 15;38(5):931-9.
18. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15;49(4):937-46.
19. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
20. Pollack A, Horwitz EM. Is 6 months of androgen suppression therapy plus radiotherapy of benefit in patients with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol*. 2005 Jan;2(1):12-3.
21. 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.
22. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456.

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD. Especialista em Medicina Baseada em Evidências.

Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005. Professor Adjunto de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG.

Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp.

Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.



Editora Planmark Ltda.

Rua Basílio da Cunha, 891 - V. Mariana - São Paulo - SP - CEP 01544-001

Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2009 Editora Planmark Ltda. Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida,

sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Editora Planmark Ltda.

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Editora Planmark Ltda. e da AstraZeneca do Brasil.

www.editoraplanmark.com.br

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares km 26,9
06707-000 Cotia SP Brasil
Access Net/ SAC 0800 014 55 78
www.astrazeneca.com.br

**Esse estudo foi patrocinado pelo laboratório
AstraZeneca do Brasil.**

“Material destinado à classe médica.”

AstraZeneca 
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.