



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Disfunção Sexual em Homens com Carcinoma da Próstata sob Terapêutica Hormonal

Raquel Sofia Marques Borrego

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

À minha família.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Doutor Bruno Pereira, pela oportunidade de beneficiar da sua competência científica e disponibilidade fundamentais para a elaboração da presente monografia.

Aos meus pais, ao meu irmão e à minha avó pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos de infância e aos meus amigos da faculdade que me acompanharam ao longo deste percurso.

Resumo

O cancro da próstata tornou-se uma das neoplasias mais prevalentes na população masculina de todo o mundo. Entre as principais modalidades de tratamento a terapêutica de privação androgénica constitui a base do tratamento das formas avançadas hormono-dependentes. Recentemente, terapias hormonais de nova geração, como a abiraterona e a enzalutamida, foram testadas e aprovadas em pacientes com cancro de próstata resistente à castração.

Devido à deteção e tratamento mais precoces, os pacientes apresentam um aumento na sua sobrevivência, com maior duração da terapêutica hormonal. Assim sendo, inúmeros efeitos adversos estão associados a uma diminuição na qualidade de vida destes homens, entre eles as alterações na saúde sexual, tendo a disfunção erétil sido citada como a principal preocupação.

Com a evolução terapêutica, a valorização e gestão dos efeitos adversos da terapêutica hormonal torna-se mais importante do que nunca e é um desafio para os médicos. Um desses fatores é baseado na comunicação feita por uma equipa multidisciplinar, em que, existe uma gestão das expectativas por parte do doente, sendo esta um fator importante para minimizar os danos da terapia de privação androgénica na saúde sexual masculina.

A presente monografia, foi elaborada com o intuito de fornecer informações atualizadas sobre as complicações induzidas pela terapêutica de privação androgénica, dando especial atenção à disfunção sexual masculina e sua influência na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave

Carcinoma prostático; bloqueio androgénico; terapêutica hormonal; terapêutica de privação androgénica; disfunção sexual masculina.

Abstract

Prostate cancer has become one of the most prevalent neoplasms in the male population worldwide. Among the main treatment modalities, androgen deprivation therapy forms the basis of the treatment of advanced hormone-dependent forms. New-generation hormonal therapies, such as abiraterone and enzalutamide, have now been tested and approved in patients with castration-resistant prostate cancer.

Due to the earlier detection and treatments, the patients present an increase in their survival, with a longer duration of hormonal therapy. Thus, numerous adverse effects are related with a decrease in these men life quality. Among these are the changes in sexual health, and erectile dysfunction has been cited as the main concern.

With the therapeutic evolution, the supervision of the adverse effects of hormonal therapy becomes more important and is now a challenge for physicians. One of these factors is based on the communication made by a multidisciplinary team in which there is an expectation management by the patient, which is a substantial factor to minimize the damage on androgen deprivation therapy in male sexual health.

This monograph was designed to provide updated information on the complications induced by androgen deprivation therapy, with special attention to male sexual dysfunction and its influence on the patients' quality of life.

Keywords

Prostate cancer; androgen blockade; hormonal therapy; androgen deprivation therapy; male sexual dysfunction.

Índice

Dedicatória	II
Agradecimentos	III
Resumo	IV
Palavras-chave	V
Abstract	VI
Keywords	VII
Lista de Acrónimos e Siglas	IX
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Materiais e Métodos.....	3
Capítulo 3. Terapêutica de Privação Androgénica	4
3.1. Orquidectomia	6
3.2. Agonistas/Antagonistas da LHRH.....	6
3.2.1. Agonistas da LHRH	6
3.2.2. Antagonistas da LHRH	6
3.3. Anti-androgénios	7
3.3.1. Anti-androgénios esteróides	7
3.3.2. Anti-androgénios não esteróides	7
3.4. Terapêutica hormonal de nova geração	8
Capítulo 4. Disfunção Sexual e Terapêutica Hormonal	9
4.1. Impacto fisiopatológico da terapêutica hormonal na função sexual	9
4.2. Impacto psicológico, na autoestima e no autoconceito	11
4.3. Impacto nas relações sociais e com o cônjuge no relacionamento	12
4.4. Intervenção e importância da equipa médica	13
Capítulo 5. Bloqueio Androgénico Completo.....	14
Capítulo 6. Bloqueio Androgénico Parcial	15
Capítulo 7. Bloqueio Androgénico Intermitente.....	16
Capítulo 8. Discussão.....	17
Capítulo 9. Conclusão	19
Referências Bibliográficas	20

Lista de Acrónimos e Siglas

ADT Terapêutica de privação androgénica

BAC Bloqueio androgénico completo

BAI Bloqueio androgénico intermitente

BAP Bloqueio androgénico parcial

CaP Cancro da próstata

CPRC Cancro da próstata resistente à castração

ESMO *European Society for Medical Oncology*

FDA *Food and Drug Administration*

IMC Índice de massa corporal

LHRH Hormona libertadora de hormona luteinizante

PSA Antígeno específico da próstata sérico

Capítulo 1. Introdução

O Cancro da Próstata (CaP) tornou-se uma das neoplasias mais prevalentes na população masculina de todo o mundo, sendo o segundo cancro mais frequente nos homens americanos. A *American Cancer Society* prevê que, em cada 9 homens, 1 será diagnosticado com CaP durante a vida, em média aos 66 anos. Além disso, estima que em 2019, nos Estados Unidos, existirão cerca de 174.650 novos casos, 31.620 deles culminando na morte do doente. (1) Em Portugal, esta neoplasia apesar de apresentar uma diminuição da mortalidade acusou um aumento geral da sua incidência, tendo sido o cancro mais frequente entre os homens em 2009. (2)

Esta doença é responsável pela morte de milhares de homens a cada ano, causando inúmeras morbilidades, tanto direta como indiretamente, considerando as provocadas pelo seu tratamento. A idade surge como um fator de risco desta neoplasia, aumentando também a prevalência de outras comorbilidades, entre elas a disfunção sexual. (3,4)

Este tumor desenvolve-se nas células da próstata. Esta é um órgão pélvico composto por células epiteliais e células do estroma, ambas portadoras de receptores de androgénios. Deste modo, a existência de testosterona em circulação, produzida maioritariamente nos testículos e uma pequena parte nas glândulas suprarrenais, vai promover o crescimento prostático. Para além das células prostáticas responderem aos androgénios, também as células mutadas que constituem o cancro da próstata apresentam receptores para estas hormonas. (5) Assim, para contrariar o desenvolvimento, crescimento e proliferação celular do tumor, podem ser utilizadas diversas formas de bloqueio hormonal. Esta terapia consiste no uso de fármacos que atuam tanto a nível de receptores de androgénios celulares, como no eixo hipotálamo-hipófise-testículo, produzindo uma diminuição da testosterona circulante.

Atualmente, o tratamento do CaP é ponderado com base em: características do tumor, esperança média de vida do indivíduo e comorbilidades associadas. Para este tratamento, poderão utilizar-se diversas abordagens, tanto locais como sistémicas. As principais modalidades de tratamento consistem na vigilância ativa, remoção cirúrgica da próstata, radiação e terapêutica de privação androgénica (ADT). É importante realçar que, quanto mais avançado for o estágio da doença menor será a possibilidade de se efetuar um controlo local, sendo necessário, com maior probabilidade, o recurso à terapêutica sistémica para evitar recidiva ou metástases.

Esta neoplasia tem um amplo espectro de apresentação clínica e biológica, comportando-se de forma muito heterogénea. A ADT constitui a base do tratamento das formas avançadas. No entanto, e apesar do recurso a esta forma de tratamento, uma grande maioria dos pacientes evolui para cancro da próstata resistente à castração (CPRC).

Esta forma apresenta uma elevada agressividade e resistência à terapêutica, motivando a realização de estudos e criando enormes desafios terapêuticos. (5)

Mesmo que cada indivíduo responda de forma singular às interações dos androgénios, parece existir um efeito colateral transversal a todas as formas de tratamento, já que qualquer uma destas intervenções terapêuticas vai afetar de forma negativa a saúde e função sexual masculina. (6)

Após o tratamento do CaP as alterações na saúde sexual são várias, tendo a disfunção erétil sido citada como a principal preocupação nos homens. (6)

Com o desenvolvimento de inúmeros tratamentos para o CaP tornou-se relevante a consciencialização para os seus efeitos adversos e impacto na qualidade de vida do paciente. Deste modo, ao longo desta dissertação será abordada a terapêutica hormonal atualmente disponível para esta patologia e seus efeitos na função sexual masculina.

Capítulo 2. Materiais e Métodos

Na redação desta monografia, foi realizada uma ampla pesquisa bibliográfica sobre a terapêutica hormonal atualmente disponível para o cancro da próstata e seus efeitos na função sexual masculina. Para efetuar esta mesma investigação foi utilizada principalmente a seguinte base de dados: *PubMED*, *American Urological Association*, *American Cancer Society*.

Neste estudo foram utilizados artigos redigidos exclusivamente em português ou inglês, atribuindo maior relevância aos conteúdos mais recentes. A pesquisa foi realizada entre os meses de agosto e dezembro de 2018, incluindo especialmente as seguintes palavras-chave: “*prostate cancer*”; “*androgen blockade*”; “*hormone therapy*”; “*androgen deprivation therapy*”; “*male sexual dysfunction*”.

A informação utilizada na elaboração desta monografia foi obtida nos artigos nela referenciados.

Capítulo 3. Terapêutica de Privação Androgénica

Nas últimas décadas temos assistido a alterações ao nível da terapia de privação androgénica. Neste capítulo iremos abordar este tema e desenvolvê-lo, podendo estas mudanças serem determinantes na decisão de se optar pelo recurso ao uso da ADT.

Os androgénios atuam nos receptores correspondentes levando ao desenvolvimento, crescimento e proliferação celular do tumor. A estimulação androgénica conduz ao início e progressão do CaP, podendo estar relacionado com mutações genéticas específicas de cada paciente e influência multifatorial.

Atualmente, a ADT é essencialmente utilizada como tratamento adjuvante no cancro localizado de alto risco ou quando existe evidência de metastização. (3,6-9) Na doença metastática, o bloqueio hormonal proporciona uma forma de tratamento imediato, tornando-se assim a primeira linha em pacientes sintomáticos, que apresentam, habitualmente, uma melhoria significativa. (10)

Segundo as *guidelines* de prática clínica publicadas pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO) em 2015, a ADT deve ser utilizada como adjuvante ou neoadjuvante no cancro da próstata localizado de alto risco ou localmente avançado e como tratamento para a doença metastática hormono-dependente. (7)

O bloqueio androgénico médico e/ou cirúrgico (através de orquidectomia) induz a diminuição de testosterona, produzindo resposta serológica, constatada pela redução do antigénio específico da próstata sérico (PSA) e resposta clínica na maioria dos pacientes. (11,12) Nesta terapêutica hormonal, são utilizados fármacos como agonistas e antagonistas da hormona libertadora de hormona luteinizante (LHRH) que atuam a nível central, e anti-androgénios que atuam predominantemente a nível celular, nos receptores androgénicos, bloqueando-os. Estes fármacos podem ser utilizados em monoterapia ou de forma combinada. Na ADT é geralmente utilizado um antagonista da LHRH combinado, pelo menos inicialmente, com um anti-androgénio periférico. (13)

Embora esta terapêutica proporcione alívio sintomático, nem todos os doentes irão beneficiar da terapia hormonal da mesma forma, já que devem ser tidos em consideração o estado de saúde basal do paciente e o estadiamento específico da neoplasia. (11)

A grande problemática da utilização da ADT é a vasta influência que estas hormonas exercem em todo o organismo, promovendo um número muito elevado de complicações, tanto a curto como a longo prazo. A diminuição de testosterona promove a perda de massa óssea, com aumento do risco de osteoporose e fratura; leva ao aumento da massa gorda e diminuição da massa magra; aumenta o risco de diabetes *mellitus* tipo 2; e aumenta o risco de doença cardiovascular. Para além disto, o nível baixo de testosterona

circulante também se associa a fadiga, anemia, comprometimento da função cognitiva, ginecomastia e disfunção sexual. (3,12,14,15)

Muitas das mortes em pacientes com CaP estão relacionadas com o aumento do risco cardiovascular associado à terapia hormonal. Seria assim útil que os médicos alertassem estes doentes que estão sob ADT a promover modificações no estilo de vida, como prática regular de atividade física e a alimentação saudável, devendo prestar especial atenção ao seu perfil lipídico, IMC e valores séricos de glicose. (9,11)

Para um desempenho sexual masculino íntegro vão interferir fatores psicológicos, vasculares e hormonais. Qualquer desequilíbrio num destes intervenientes conduz à perda de função ou desejo sexual. Este declínio hormonal é responsável pelo desenvolvimento de disfunção sexual, provocando disfunção erétil e perda de libido nos pacientes. (14,16)

A disfunção erétil é um efeito colateral particularmente relevante para os pacientes com CaP, podendo desenvolver-se em muitos dos indivíduos submetidos a ADT.

3.1. Orquidectomia

A orquidectomia bilateral consiste na excisão cirúrgica dos testículos ou do parênquima testicular, local responsável pela produção da maior parte da testosterona em circulação. Esta forma de castração por cirurgia é considerada o *gold standard* da terapêutica de privação hormonal. (10)

3.2. Agonistas/Antagonistas da LHRH

3.2.1. Agonistas da LHRH

Os agonistas da LHRH, acetato de leuprorrelina, acetato de goserrelina e acetato de triptorrelina vão inibir o eixo hipotálamo-hipófise-testículo por estimulação contínua da hipófise. Esta constante estimulação, resulta na diminuição da regulação dos receptores na hipófise e no conseqüente decréscimo da produção de testosterona.

Inicialmente os agonistas de LHRH provocam um aumento brusco na produção de testosterona, existindo assim um aumento dos androgénios circulantes durante aproximadamente duas semanas. Este aumento hormonal é conhecido como “Fenómeno de Flare” e pode relacionar-se com agravamento dos sintomas do tumor prostático. (17) Os pacientes que iniciem tratamento hormonal com estes fármacos beneficiam de combinação inicial com anti-androgénios para evitar os efeitos do aumento brusco de testosterona tais como retenção urinária, agravamento de dor óssea ou síndrome de compressão medular. (12,18)

3.2.2. Antagonistas da LHRH

Os antagonistas da LHRH, como o degarelix, provocam a supressão reversível do eixo hipotálamo-hipófise-testículo, com inibição da produção de hormona luteinizante (LH) e de hormona folículo estimulante (FSH). Por consequência existe decréscimo dos androgénios circulantes. Uma vez que existe diminuição hormonal direta não existe “Fenómeno de Flare” e está por isso, à semelhança da orquidectomia, especialmente indicado em doentes com elevado risco de retenção urinária, dor óssea ou síndrome de compressão medular. (12,18)

3.3. Anti-androgénios

3.3.1. Anti-androgénios esteróides

O fármaco representativo desta classe tem ação idêntica à progesterona. Este fármaco, o acetato de ciproterona, atua tanto a nível celular por inibição competitiva do receptor de androgénios como por *feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise-testículo. O acetato de ciproterona apresenta assim uma ação dupla no bloqueio de produção de androgénios, nomeadamente testosterona. Para além disto, este também apresenta efeitos semelhantes aos glicocorticóides permitindo a diminuição de produção de testosterona pela glândula suprarrenal. A dosagem deste fármaco será maior em pacientes não sujeitos a castração cirúrgica e devem ser revistas as comorbilidades do doente uma vez que o acetato de ciproterona acarreta hepatotoxicidade e risco cardiovascular. (18)

3.3.2. Anti-androgénios não esteróides

Os fármacos de primeira geração desta classe são flutamida, nilutamida e bicalutamida. Estes fármacos inibem competitivamente os receptores de androgénios. Este bloqueio apenas a nível periférico promove o aumento de LH e por consequência o aumento de estrogénio. Assim, a utilização destes fármacos é muitas vezes feita em combinação com agonistas ou antagonistas da LHRH. (18)

3.4. Terapêutica hormonal de nova geração

As células tumorais tratadas com ADT começaram a resistir-lhe, mantendo o seu crescimento e proliferação com elevada agressividade e resistência à terapêutica. (5)

Para contrariar o CPRC, foram desenvolvidas terapêuticas hormonais de nova geração, como o acetato de abiraterona e a enzalutamida. (19,20) Tanto a abiraterona como a enzalutamida demonstraram melhoria significativa na sobrevida global em pacientes sem quimioterapia anterior, assintomáticos ou levemente sintomáticos, ou com doença metastática resistente à castração. (21,22)

O fármaco acetato de abiraterona, inibe a enzima CYP17A1, que desempenha a sua função na biossíntese de androgénios, levando à diminuição da produção de testosterona nos testículos, nas glândulas suprarrenais e ainda nas células tumorais. (19,20,23) Em 2012, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de abiraterona em combinação com prednisona, como terapia de primeira linha para pacientes com CPRC metastático antes da quimioterapia com docetaxel. (12,23,24)

A enzalutamida é um anti-andrógeno não esteroide de segunda geração, que apresenta maior afinidade para os receptores de androgénios em comparação com os fármacos de primeira geração da mesma classe. (12,18) A FDA aprovou a aplicação da enzalutamida como tratamento de primeira linha para pacientes com CPRC antes da quimioterapia. (12,23,25)

Infelizmente, a maioria dos pacientes com CPRC sob terapêutica hormonal de nova geração, abiraterona ou enzalutamida, acabam por desenvolver resistência a estes mesmos fármacos, tendo recorrência da doença.

Capítulo 4. Disfunção Sexual e Terapêutica Hormonal

4.1. Impacto fisiopatológico da terapêutica hormonal na função sexual

Os homens com CaP têm alta prevalência de disfunção sexual devido à idade, comorbidades e danos causados pelo tratamento definitivo para doença localizada. (4) O tratamento através de prostatectomia radical ou radioterapia pode ter efeitos permanentes na função sexual. Se existir necessidade de introduzir a ADT o prejuízo na dinâmica sexual é agravado. (16,26)

A disfunção erétil após prostatectomia radical é frequentemente atribuída à lesão nervosa e/ou vascular. A neuropraxia, inflamação e isquemia subsequentes, resultam na ausência de ereções espontâneas, o que pode levar à hipoxia persistente, apoptose de músculo liso cavernoso e, por fim, a fibrose. (27)

Desde que foi descoberto que a sinalização dos receptores de androgénio promove a proliferação de células tumorais e o desenvolvimento do CaP que a terapia hormonal é utilizada no seu tratamento. (4,28) No entanto, a ADT também potencia a diminuição da saúde sexual, uma vez que leva à perda da estimulação hormonal no cérebro e provoca danos diretos no tecido erétil. (4)

O declínio de testosterona no organismo, devido ao bloqueio hormonal, leva à diminuição da resposta dos tecidos a vasodilatadores, como o óxido nítrico, com conseqüente redução do fluxo arterial. Esta privação de testosterona conduz também à diminuição da complacência dos tecidos e a alterações no músculo liso dos corpos cavernosos, promovendo um fluxo venoso aumentado. (14,15,29) Deste modo, as veias responsáveis pela drenagem do tecido erétil não são ocluídas e a rigidez do pênis não pode ser mantida, resultando em ereção não sustentada. (4,14,15,29)

Para além da disfunção erétil, também a climatúria, a ausência de ejaculação e a redução do tamanho do pênis são efeitos adversos sentidos e preocupações relatadas pelos homens sob bloqueio hormonal. (27,30,31)

A climatúria, perda de urina durante o orgasmo, é uma complicação comum do tratamento cirúrgico do CaP. Este efeito adverso pode estar associado ou ser agravado pela incontinência urinária, disfunção erétil e diminuição do tamanho do pênis. (16)

Dado que a próstata e as vesículas seminais são responsáveis pela produção dos componentes líquidos do sêmen, os homens submetidos a prostatectomia radical, têm orgasmos secos, mantendo sensações agradáveis e contrações musculares, no entanto sem ejaculação. Também após o tratamento com radioterapia, o volume de sêmen é

frequentemente reduzido. Como a testosterona regula a produção de sémen pela próstata, os homens que iniciam a ADT, mesmo sem tratamento prévio do CaP local, têm um volume de sémen muito diminuído. (4,26)

As intervenções cirúrgicas sem conservação nervosa e a disfunção erétil têm sido associadas à perda de comprimento do pênis. Para além disto, também a hipoxia e a apoptose do músculo liso cavernoso são mencionadas como responsáveis por essa redução. Assim, o hipogonadismo iatrogénico causado pela ADT vai potenciar a ausência prolongada de ereções, fibrose e a consequente diminuição do tamanho do pênis. (32)

A recuperação da capacidade de ereção e do desejo sexual nos pacientes que foram submetidos a terapêutica hormonal para o CaP depende da sua idade e da duração da ADT. (6) Mesmo após 3 ou 4 meses de ADT, o desejo sexual masculino é diminuído e danos irreversíveis podem ocorrer no tecido erétil do pênis, prejudicando a função de modo permanente. As ereções não retomam em cerca de metade dos homens, mesmo se a ADT for descontinuada. (4)

4.2. Impacto psicológico, na autoestima e no autoconceito

Qualquer diagnóstico de neoplasia acarreta um impacto psicológico muito relevante, pois implica sempre um sentimento de perda de função, debilidade e mau estado geral. O impacto negativo na qualidade de vida dos homens com diagnóstico de CaP e consequente tratamento, tornou-se mais importante à medida que aumentaram as taxas de sobrevivência. (27)

Desta forma, o doente vai desenvolver receio, não só pela própria doença, como também pelos efeitos colaterais do tratamento, entre eles: disfunção erétil, climatúria, ausência de ejaculação, redução do tamanho do pênis e diminuição do desejo sexual. (3,12,14,15,33) Estas complicações vão ter grande influência no autoconceito do homem, diminuindo o seu desempenho sexual e causando desajuste psicossocial e psicosexual. Esta distorção da identidade sexual, é relatada em alguns estudos como fator relacionado com depressão, ansiedade, constrangimento, diminuição da autoestima e medo de ser estigmatizado. (9,31,34)

A disfunção sexual está presente em mais de 90% dos homens sob tratamento hormonal para o CaP. (14,15,29) Esta diminuição da função sexual tem um impacto na qualidade de vida do paciente, na sua saúde física e mental, influenciando também as suas relações pessoais. (26,30,31,33)

A perda de desejo sexual é tanto resultado direto da diminuição de testosterona circulante, como também é consequência da baixa autoestima e de todas as alterações físicas que acompanham o hipogonadismo iatrogénico, de que a ginecomastia é exemplo. (26,30,33)

4.3. Impacto nas relações sociais e com o cônjuge no relacionamento

Os homens que atribuem maior relevância à disfunção sexual relatam pior qualidade de vida e apresentam mais sintomas depressivos e maior sofrimento. Os doentes mais jovens, que no momento do diagnóstico apresentavam saúde sexual plena, apresentam maior preocupação com a sua função sexual durante e após o tratamento do CaP, quando comparados com os homens mais velhos, que na sua maioria relatam um menor impacto na sua vida diária. (4,34)

A angústia associada à terapia hormonal não passa apenas pelo indivíduo diagnosticado com CaP, mas também pelos cônjuges destes homens. (4,31,34) O constrangimento dos pacientes e a relutância em falar sobre os efeitos secundários desta terapêutica produz um sofrimento significativo no parceiro. Para além disto, a dificuldade em ter relações sexuais satisfatórias para ambos pode colocar em risco o seu relacionamento. No entanto, a discordância na comunicação parece ter um papel mais relevante. (33)

Em todos os casais heterossexuais e homossexuais deve ser estimulada a comunicação sexual, devendo ser encontradas estratégias para contornar as suas incapacidades, de forma a diminuir a ansiedade e o medo de um desempenho insuficiente. Os homens que fazem sexo com homens têm algumas preocupações especiais, atribuindo maior importância à ejaculação no momento do orgasmo, como evidência visível de excitação e satisfação sexual. Também realçam a necessidade de ereções mais rígidas para permitir a penetração anal. A remoção cirúrgica da próstata e as outras formas de tratamento do CaP podem causar alterações na sensibilidade anal, afetando tanto o prazer sexual como a satisfação nos homens que eram parceiros receptivos antes do diagnóstico da neoplasia. (4,26,31)

Algumas investigações efetuadas neste campo, sugeriram que os homens homossexuais experimentam preocupações importantes sobre o seu bem-estar sexual, relacionamentos e identidade *gay* após o diagnóstico de CaP. O tratamento desta neoplasia acarreta efeitos adversos, como a disfunção erétil que é relatada pelos homens homossexuais e bissexuais como influência muito negativa nas interações sexuais e sociais. (31)

4.4. Intervenção e importância da equipa médica

O médico, inicialmente, deve explicar ao paciente que a disfunção sexual é um efeito adverso muito comum da ADT, permitindo assim uma discussão sobre o tema, com a possibilidade de colocação de dúvidas e tomada de decisão consciente. Deste modo, ambos estão alerta para a possibilidade de disfunção sexual iatrogénica, o que torna possível a adopção de medidas preventivas ou de minimização destes efeitos. (33)

Mesmo existindo uma taxa muito elevada de problemas sexuais em homens sob ADT, um pequeno grupo permanece sexualmente ativo e é capaz de ter ereções sustentadas. Para melhorar a satisfação sexual durante a terapia hormonal, pode ser importante uma educação médica sobre formas de obtenção de estimulação sexual mental e física suplementar. Informações sobre como alcançar o orgasmo e lidar com problemas durante o ato sexual como orgasmo seco e incontinência urinária durante o sexo também devem ser fornecidas. (4,16)

O aconselhamento psicológico e sexual são de grande importância e podem permitir aos pacientes obter ferramentas para a autogestão do problema, estabelecendo metas realistas, o que resulta num menor sofrimento psicológico e melhor função sexual. (35) Os parceiros também devem ser envolvidos em todo o processo de aceitação sexual, uma vez que estão relatados melhores resultados se estes estiverem presentes de forma ativa. (4,26,34)

Capítulo 5. Bloqueio Androgénico Completo

O bloqueio androgénico completo (BAC) consiste na interrupção da produção e ação dos androgénios de forma contínua num período de tempo. Para isto, pode ser realizada a orquidectomia cirúrgica e/ou a utilização de um ou vários fármacos, que atuam tanto a nível de receptores de androgénios celulares, como no eixo hipotálamo-hipófise-testículo. Assim, para obter um bloqueio androgénico completo são muitas vezes utilizados agonistas/antagonistas da LHRH em combinação com um anti-androgénio.

O BAC apresenta um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Esta terapia hormonal administrada de forma sustentada acarreta mais custos e muitos efeitos adversos como, as alterações cardio-metabólicas, ósseas e na saúde sexual. Todas estas condicionantes motivaram a abordagem através do tratamento intermitente. No entanto, a instituição de protocolos de avaliação e monitorização dos fatores de risco conhecidos para a doença cardiovascular pode influenciar a sobrevida global nos pacientes tratados com BAC. (36)

Alguns estudos dizem que o BAC está associado a um maior número de mortes não relacionadas com cancro da próstata em doentes com esta patologia, enquanto os doentes que são submetidos a bloqueio androgénico intermitente (BAI) apresentam tendência para números maiores de mortes devido a esta mesma neoplasia. (13)

Numa investigação onde foi comparada a terapia contínua e intermitente concluiu-se que a sobrevida global foi semelhante nas duas formas de tratamento em pacientes com CaP hormono-dependente, localmente avançado, recorrente ou metastático. No que diz respeito a mortes relacionadas com o cancro os dados são mais incertos, não podendo ser atribuída uma superioridade a uma das formas de tratamento. O impacto na qualidade de vida dos pacientes foi semelhante em ambos os tratamentos, no entanto existe maior atividade sexual no BAI. (36)

A maioria dos artigos sobre o tema da disfunção sexual e o uso de ADT relatam que o BAI apresenta superioridade para a função e saúde sexual, atividade física e bem-estar geral. (9,13) Em relação aos restantes efeitos adversos, ósseos, cardio-metabólicos entre outros, o BAI também mostrou ser mais benéfico e acarretando menor número de efeitos adversos.

Toda esta informação é controversa e apresenta-se como uma fonte de questões, dependendo das características individuais do paciente e implica uma ponderação do risco-benefício para a escolha da terapia a implementar.

Capítulo 6. Bloqueio Androgénico Parcial

Com a crescente preocupação pela qualidade de vida dos pacientes com CaP foram criadas opções de tratamento que visam uma diminuição dos efeitos adversos relacionados com a saúde sexual.

Uma forma de diminuir a disfunção sexual masculina nos pacientes que necessitam de terapia de privação androgénica, é a utilização de monoterapia com anti-androgénios não esteroides, sem combinação com um agonista ou antagonista da LHRH. (26) Um estudo em monoterapia com leuprorrelide contra monoterapia com bicalutamida encontrou um menor declínio no interesse sexual no grupo sujeito a monoterapia com bicalutamida. (37)

No entanto, a utilização de bloqueio androgénico parcial (BAP) pode ter uma resposta oncológica menor, levando a que cada caso de cancro da próstata sofra ponderação do risco-benefício individualizada.

Capítulo 7. Bloqueio Androgénico Intermitente

O BAI tem como princípio a administração de agentes hormonais que diminuem os níveis de testosterona de forma não contínua. Deste modo, os níveis de testosterona endógena vão aumentar nos períodos de cessação terapêutica, permitindo uma redução dos efeitos adversos. Este tratamento é uma opção que permite uma menor deterioração da saúde sexual masculina, e conseqüentemente, melhor adesão terapêutica com o aumento da qualidade de vida do paciente. (13) Embora o BAI permita alguma recuperação da função sexual, a testosterona requer 9 a 12 meses sem supressão para recuperar os seus níveis séricos. (4) No entanto, quanto menor for a duração da ADT, maior será a probabilidade de os níveis de testosterona recuperarem com o tempo. (26)

Esta forma de tratamento intermitente é principalmente utilizada em homens com PSA crescente após terapia local, mas sem evidência de metástase. Para homens com cancro da próstata metastizado, a terapia de privação androgénica intermitente não pode ser, em geral, recomendada como forma de reduzir a disfunção sexual, podendo conduzir a resposta terapêutica inadequada. (6,15) Também pacientes com doença sintomática e altos níveis iniciais de PSA podem não beneficiar oncológicamente deste tratamento não contínuo. (9)

Um estudo retrospectivo em pacientes com recorrência de PSA após prostatectomia radical comparou doentes submetidos a BAI ou BAC. O tratamento com BAI mostrou melhores resultados na taxa de não recorrência a 5 anos e a sobrevida global a 10 anos em comparação com o BAC. (8)

Portanto, no momento de instituição terapêutica, fica a critério dos clínicos, em conjunto com o paciente, uma ponderação racional do tipo de bloqueio a aplicar tendo em conta o diagnóstico atribuído e fatores envolventes.

Capítulo 8. Discussão

Com os avanços nas opções terapêuticas para o tratamento do CaP, a taxa de sobrevivência dos homens submetidos a estes tratamentos aumentou significativamente, o que permitiu a longo prazo através do seguimento destes, detetar os seus efeitos adversos. Os efeitos adversos da ADT são inúmeros e podem ter um enorme impacto na qualidade de vida dos doentes. São de salientar os efeitos cardio-metabólicos, ósseos e na função sexual.

A ADT ao ser administrada possibilita uma diminuição eficaz dos sintomas da doença local e metastizada como a retenção urinária, a dor óssea e o síndrome de compressão medular. Contudo, tem como desvantagem o aparecimento quase inevitável de disfunção sexual e o aumento do risco cardiovascular, obrigando assim, a uma ponderação a quanto à sua administração.

Alguns estudos referem que o bloqueio androgénico completo associa-se a maior número de mortes não relacionadas com o CaP devido à administração continua de terapia hormonal, acarretando mais efeitos adversos mas possibilitando um controlo neoplásico sustentado. Enquanto que o bloqueio androgénico parcial apesar de ter menos repercussões na função sexual, proporciona uma resposta oncológica potencialmente menor. Outra forma de administração da ADT é o bloqueio androgénico intermitente. Este apresenta menor declínio da qualidade de vida com melhor função sexual mas, encontra-se principalmente indicado para situações sem evidência de metastização e para pacientes não sintomáticos.

Uma vez necessária a administração de ADT para controlo neoplásico e/ou alívio sintomático, a gestão dos efeitos adversos deve assentar nos seguintes princípios: reconhecer que os efeitos adversos são quase universais; informar de modo realista os pacientes e os seus cônjuges; potenciar uma tomada de decisão consciente por parte do paciente; prevenir e tentar reconhecer estes efeitos de forma atempada e ativa.

Para que esta gestão seja feita de um modo completo, e com assistência adequada, devem existir equipas multidisciplinares capazes de acompanhar os doentes ao longo dos tratamentos, e de os esclarecer em todas as dúvidas que possam surgir.

Com vista o controlo e a redução do risco cardiovascular, ao longo do tratamento alguns parâmetros do doente deverão ser controlados e avaliados frequentemente, tais como: o IMC, o perfil lipídico e valores séricos de glicose. Também deve ser incentivada a prática regular de exercício físico, bem como a adopção de uma alimentação saudável.

O acompanhamento clínico deve ser feito conjuntamente com o parceiro, pois uma participação ativa deste facilita o processo de aceitação sexual. Os médicos também devem dar atenção às particularidades de cada individuo e elaborar uma abordagem personalizada, principalmente porque a dinâmica sexual é prejudicada.

A disfunção eréctil, a diminuição da libido, a climatúria, a ausência de ejaculação, a redução do tamanho do pénis e as alterações corporais são frequentes em homens com CaP sob terapêutica hormonal. Todos estes efeitos na função sexual masculina vão causar

grande impacto no autoconceito. A diminuição da autoestima e a falta de confiança no seu desempenho sexual provocam, por si só, disfunção sexual. Assim sendo, a ADT causa disfunção sexual, e esta gera sentimentos psicológicos de ansiedade e constrangimento que agravam a função sexual.

Para frear este ciclo vicioso é importante impulsionar a comunicação sexual, discutindo expectativas, promovendo o diálogo com o parceiro sobre a sexualidade de ambos, e tendo em conta as particularidades sexuais e a importância atribuída por cada indivíduo aos vários momentos do ato sexual. Esta partilha pelo casal permite a elaboração de estratégias satisfatórias para ambos que possibilitam ultrapassar as limitações causadas pela terapêutica hormonal.

É de realçar os homens que fazem sexo com homens que apresentam preocupações especiais. O ato sexual entre dois homens é muitas vezes visto pelos homossexuais como marco de identidade por ser uma forma de expressão corporal da diferença e da individualidade. Deste modo, todas as dúvidas devem ser esclarecidas, através de um diálogo aberto e verdadeiro, que possibilite a discussão de todas as particularidades do ato sexual heterossexual e homossexual.

Durante a pesquisa feita para a elaboração desta dissertação foi muito difícil obter dados quantitativos representativos dos doentes que, após o início do tratamento para o CaP, apresentavam um efeito adverso em concreto como a disfunção erétil, a diminuição da libido, a climatúria, a ausência de ejaculação e a redução do tamanho do pénis. Na maioria dos estudos eram mencionados os efeitos adversos possíveis, não lhes atribuindo um valor específico. A informação era apresentada de um modo qualitativo e subjetivo não permitindo relacionar um efeito adverso na função sexual com uma forma de tratamento ou com um subgrupo de doentes.

Esta dissertação tem, por isso, como intuito, incentivar as pesquisas e o desenvolvimento de projetos de investigação na área da disfunção sexual, com a obtenção de dados concretos que motivem a procura de atitudes e terapêuticas que possam auxiliar os doentes com alterações na sua dinâmica sexual de um modo mais eficaz, respondendo de forma mais dirigida consoante os efeitos sentidos.

Capítulo 9. Conclusão

O aparecimento da ADT consistiu um importante passo para o tratamento do CaP.

O aumento da sobrevida em homens que sofreram desta patologia, levantou questões importantes sobre a sua qualidade de vida e função sexual. O bloqueio hormonal é amplamente utilizado e vai acarretar um elevado número de efeitos adversos, ósseos, cardio-metabólicos e, em realce nesta monografia, efeitos sobre a saúde sexual masculina. Para tentar fazer face à disfunção sexual, principalmente à disfunção erétil, é de extrema importância a comunicação realista e divulgação das complicações associadas a este diagnóstico.

Com vista ao tratamento curativo ou controlo do cancro da próstata e com aumento da sobrevida, é importante que toda a equipe médica multidisciplinar esteja alerta para a disfunção sexual. Assim, devem ser abordadas as várias formas terapêuticas, visando sempre o seu risco-benefício associado, permitindo uma autogestão e uma tomada de decisão consciente por parte do doente.

Uma vez que o tratamento hormonal tem uma longa duração, produz um enorme impacto no bem-estar físico, psíquico e social dos pacientes, torna-se obrigatório que os médicos prestem atenção aos efeitos colaterais desta terapia. Deste modo, ADT deve ser sempre evitada em situações em que não está protocolado o seu uso pois acarreta um declínio na qualidade vida.

Considerando-se a alta prevalência do cancro da próstata nos homens de todo o mundo e a relevância clínica dos desfechos, são necessários mais estudos de carácter objetivo e quantitativo de modo a existir uma sensibilização e intervenção mais prática sobre os efeitos adversos da terapia hormonal.

A pesquisa clínica neste campo deve ser fortemente incentivada, com ponderação sobre as particularidades de cada homem com este diagnóstico, de modo a conseguir melhor adesão e compreensão terapêutica. É também de extrema relevância apostar numa salvaguarda dos homens homossexuais e bissexuais, colocando em prática as atividades de aconselhamento por equipas multidisciplinares, de modo a reduzir o estigma e os obstáculos criados em torno do tratamento do CaP, assim como das suas consequências.

Referências Bibliográficas

1. Key Statistics for Prostate Cancer [Internet]. [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html>
2. Pina F, Castro C, Ferro A, Bento MJ, Lunet N. Prostate cancer incidence and mortality in Portugal: Trends, projections and regional differences. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26(5):404-10.
3. Wassersug RJ. Maintaining intimacy for prostate cancer patients on androgen deprivation therapy. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2016;10(1):55-65.
4. Schover LR. Sexual Healing in Patients with Prostate Cancer on Hormone Therapy. 2015;
5. Ferrari N, Granata I, Capaia M, Piccirillo M, Guarracino MR, Venè R, et al. Adaptive phenotype drives resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. 2017;1-14.
6. Canalichio K, Jaber Y, Wang R. Surgery and hormonal treatment for prostate cancer and sexual function. *Transl Androl Urol.* 2015;4(2):103-9.
7. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(May):v56-68.
8. Maru S, Uchino H, Osawa T, Chiba S, Mouri G, Sazawa A. Long-term treatment outcomes of intermittent androgen deprivation therapy for relapsed prostate cancer after radical prostatectomy. *PLoS One.* 2018;13(5):1-11.
9. Rhee H, Gunter JH, Heathcote P, Ho K, Stricker P, Corcoran NM, et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. 2015;(Table 1):3-13.
10. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42.
11. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of Major Adverse Effects of Androgen-deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer Selection of Studies. 2009;
12. Tucci M, Leone G, Buttigliero C, Zichi C, Di Stefano RF, Pignataro D, et al. Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: New evidence. *Minerva Urol e Nefrol.* 2018;70(2):144-51.
13. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of Prostate Cancer With Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials. 2019;31(16).
14. Allan CA, Collins VR, Frydenberg M, McLachlan RI, Matthiesson KL. Androgen deprivation therapy complications. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(4):119-29.

15. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico A V., Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(5):825-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>
16. Higano CS. Sexuality and intimacy after definitive treatment and subsequent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3720-5.
17. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001 Aug;58(2 Suppl 1):5-9.
18. Polotti CF, Kim CJ, Chuchvara N, Polotti AB, Singer EA, Elsamra S. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: a focus on pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2017;13(12):1265-73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2017.1405934>
19. Tucci M, Scagliotti GV, Vignani F. Metastatic castration-resistant prostate cancer : time for innovation. 2015;11:91-106.
20. Buttigliero C, Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Bironzo P, Maio M Di, et al. Understanding and overcoming the mechanisms of primary and acquired resistance to abiraterone and enzalutamide in castration resistant prostate cancer. *CANCER Treat Rev* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.08.002>
21. Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, Bono JS De, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. 2014;1-10.
22. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): fi nal overall survival analysis of a randomised , double-blind , placebo-controlled phase 3 study. 2015;2045(14):1-9.
23. Imamura Y, Sadar MD. Androgen receptor targeted therapies in castration-resistant prostate cancer : Bench to clinic. 2016;
24. FDA approves abiraterone acetate in combination with prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm596015.htm>
25. FDA approves enzalutamide for castration-resistant prostate cancer [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm613543.htm>
26. Donovan KA, Walker LM, Wassersug RJ, Thompson LMA, Robinson JW. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. *Cancer*. 2015;121(24):4286-99.
27. Ortaç M, Brock G. Pharmacologic and surgical therapies for sexual dysfunction in male cancer survivors. 2015;4(2):148-59.

28. Le ARTIC, Recouvreux MV, Wu JB, Gao AC, Zonis S, Chesnokova V, et al. Androgen Receptor Regulation of Local Growth Hormone in Prostate Cancer Cells. 2017;158(December 2016):2255-68.
29. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2014;5:63-70.
30. Chung E, Brock G. Sexual Rehabilitation and Cancer Survivorship : A State of Art Review of Current Literature and Management Strategies in Male. 2013;10(suppl 1):102-11.
31. Ussher JM, Perz J, Rose D, Dowsett GW, Chambers S, Williams S, et al. Threat of Sexual Disqualification : The Consequences of Erectile Dysfunction and Other Sexual Changes for Gay and Bisexual Men With Prostate Cancer. Arch Sex Behav. 2017;46(7):2043-57.
32. Zhou ES, Bustillo N, Penedo FJ. Sexual Bother in Men with Advanced Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy.
33. Robinson JW, Working S, Aubin S, Beck A, Clark J, Davison J, et al. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer : Recommendations to Improve Patient and Partner Quality of Life. 2010;2996-3010.
34. Chambers SK, Chung E, Wittert G, Hyde MK. Erectile dysfunction , masculinity , and psychosocial outcomes : a review of the experiences of men after prostate cancer treatment. 2017;6(1):60-8.
35. Sadvovsky R, Basson R, Krychman M, Morales AM, Schover L, Wang R, et al. Cancer and Sexual Problems. 2010;349-73.
36. Engel T, Botrel A, Clark O, Borges R, Carlos A, Pompeo L, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced , recurrent or metastatic prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. 2014;1-14.
37. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: Effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol. 2004;22(13):2546-53.