

Importância da avaliação óssea e da prevenção da fratura osteoporótica em pacientes com câncer de próstata em uso de análogos do hormônio gonadotrófico

Importance of bone assessment and prevention of osteoporotic fracture in patients with prostate cancer in the gonadotropic hormone analogues use

BRUNO LOPES CANÇADO¹; LUIZ CARLOS MIRANDA²; MIGUEL MADEIRA³; MARIA LUCIA FLEIUS FARIAS³

R E S U M O

A terapia antiandrogênica (TAD) para câncer de próstata representa um fator de risco adicional para o desenvolvimento de osteoporose e fraturas de fragilidade. Mesmo assim, a saúde óssea dos pacientes sob TAD frequentemente não é avaliada. Após pesquisa na literatura, observamos que medidas preventivas simples podem prevenir a perda de massa óssea nestes pacientes, resultando em soluções mais custo-efetivas para o Sistema Público de Saúde e familiares quando comparadas ao tratamento das fraturas.

Descritores: Neoplasia da Próstata. Hormônios. Osteoporose. Hormônio Liberador de Gonadotropina/análogos & derivados. Testosterona/antagonistas & inibidores.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) tem sua maior incidência entre os homens de 50 a 70 anos de idade¹. Os pacientes com CaP têm disponíveis diversos métodos para tratamento, como vigilância ativa, ressecção, radioterapia e bloqueio androgênico. Os análogos do hormônio liberador de Gonadotrofinas (aGnRH) podem ser indicados como tratamento adjuvante na terapia primária, no tratamento de metástases ou como a terapia de escolha na recorrência bioquímica da doença primária².

A partir dos 40 anos de idade, há uma deterioração na saúde óssea. A história familiar materna de osteoporose, tabagismo, diabetes mellitus, alcoolismo e uso de medicamentos elevam o risco do desenvolvimento da osteoporose³⁻⁵. Embora o risco à saúde óssea seja reconhecido, usualmente os pacientes em uso de aGnRH não são avaliados para osteoporose. Frequentemente a avaliação da densidade mineral óssea (DMO) antes do início da terapia antiandrogênica (TAD) não é realizada e, em muitos casos, à análise da saúde óssea é realizada somente após algum desfecho adverso maior (fratura) já ter ocorrido⁶⁻¹¹.

As fraturas provocam um importante aumento na morbimortalidade dos pacientes durante o primeiro ano após a sua ocorrência. Seu custo para o sistema de saúde pública é muito superior ao de uma investigação apropria-

da associada ao tratamento para osteoporose nos pacientes com TAD. O custo psicossocial também é elevado para a família do paciente, pois os pacientes com fraturas demandam um cuidado mais intensivo, com visitas frequentes ao médico, fisioterapia e auxílio domiciliar para realizar suas atividades diárias^{12,13}.

A relevância desta revisão está em despertar a atenção para a investigação e acompanhamento da saúde óssea nos pacientes com CaP submetidos ao regime de TAD contribuindo para a melhora em seu tratamento e acompanhamento.

Saúde óssea e hormônios sexuais

Até a puberdade não há diferença entre os sexos quanto ao crescimento esquelético. A partir de então, a influencia dos hormônios torna-se maior e promoverá no homem uma maior aposição periosteal, caracterizada por ossos mais longos, com maior perímetro externo e interno e maior volume de osso cortical quando comparada as mulheres. Por isto, na vida adulta, os homens possuem maior massa óssea (maior tamanho dos ossos), assim, a densidade mineral óssea é maior, embora a densidade volumétrica não difira entre os sexos^{3,14}.

O padrão distinto da modelação estrutural e do ganho de tecido ósseo entre homens e mulheres está relacionado às diferentes concentrações hormonais encontra-

1. Programa de Pós-graduação em Endocrinologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2. Serviço de Urologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 3. Departamento de Endocrinologia Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

das: basicamente maiores níveis de testosterona no sexo masculino. A testosterona é normalmente metabolizada a estrogênio (17 β -estradiol) mediante a enzima aromatase, encontrada no tecido adiposo e no osso.

As células ósseas expressam três tipos de receptores esteroides: um androgênico (AR) e dois estrogênicos (ER α e ER β). Diversos estudos sugerem que a maior parte dos efeitos da testosterona nas células ósseas é mediado pela aromatização, o que permite sua ligação aos receptores estrogênicos e consequente síntese de RNAm e produção de proteínas necessárias para a formação ou reabsorção da matriz óssea^{3,13-15}. Acredita-se que os hormônios produzidos no testículo possa influenciar o metabolismo ósseo por outros mecanismos. Um estudo recente sugere que há uma intensa comunicação entre o testículo e o osso, intermediada por diversas vias, tais como; fator de crescimento semelhante a insulina tipo-3 (IGF-3), síntese de vitamina D endógena e a produção de calcitonina pela células ósseas. Entretanto, mais informação é necessária para confirmarmos estas hipóteses¹⁶.

Além de o acúmulo de massa óssea no homem ser maior do que na mulher, a taxa de perda óssea também é mais lenta ao longo do envelhecimento. Isto se deve ao fato do decréscimo nas taxas dos hormônios sexuais no homem ser mais gradual do que nas mulheres^{3,14-17}. A partir dos 40 anos de idade, ocorre substituição gradual do tecido muscular esquelético por gordura. No osso há uma diminuição na densidade óssea na taxa entre 0,5-1% ao ano^{3,14,17-19}. Estudo feito em homens entre 50 e 100 anos de idade comprovou o papel do declínio da testosterona livre e biodisponível na perda de massa óssea ao longo do envelhecimento¹⁹.

É estimado que, na população masculina dos Estados Unidos acima dos 65 anos de idade, aproximadamente 1,5 milhão irão desenvolver osteoporose. Em muitos casos isto ocorrerá em associação com uma ou mais condições de risco, isto é, alcoolismo, diabetes, deficiência vitamínica, uso crônico de corticosteroides, análogos do GnRH, etc²⁰⁻²². No Brasil, dois estudos abordam a prevalência de fraturas por fragilidade na população em geral. Ambos avaliaram indivíduos com idade superior a 40 anos e seus resultados vão ao encontro dos resultados internacionais. O primeiro¹⁸, avaliou 325 homens residentes na cidade de São Paulo e observou osteoporose em 15,4%, diagnóstico por densitometria óssea/fratura. O segundo estudo teve abrangência nacional e foi publicado em duas partes^{23,24}. Nele foram avaliados 725 homens com a média de idade geral de 58,4 \pm 12,8 anos. e a prevalência encontrada de fraturas foi 12,8%.

Os padrões para o diagnóstico de osteoporose/osteopenia utilizados na maioria dos estudos têm como base os valores femininos para o diagnóstico de osteoporose^{6,7,10,21,23-28}. Alguns autores questionam se o uso desses parâmetros aferidos na população feminina não poderiam estar subestimando a incidência de doença óssea nos homens^{3,14}. Para eles, caso os critérios diagnósticos

fossem ajustados por sexo, a incidência de doença óssea no homem poderia ter um aumento de 13%³.

Câncer de Próstata

O câncer de próstata (CaP) é a segunda causa de morte por neoplasias e o câncer mais comum em homens nos Estados Unidos e no Brasil^{1,6,28,29}. Em 2010, sua incidência foi superior a 196.000 novos casos²⁹. Estima-se que 8500 pacientes apresentem a doença em seu estado localmente avançado ou avançado no momento do diagnóstico, o que os torna elegíveis para a terapia antiandrogênica²⁹.

No Brasil, em 2010, o Instituto Nacional do Câncer (INCa) estimou a média de idade do diagnóstico de CaP em 65 anos¹. A incidência estimada de novos casos foi 52.350 e, no mesmo ano, 26.600 mortes tiveram como sua principal etiologia o CaP¹. Na estimativa publicada para o ano de 2014, a incidência global elevou-se para 68.800 novos casos²⁸.

Mesmo após o tratamento inicial bem sucedido por radioterapia externa, braquiterapia ou ressecção, quase 40% dos pacientes com CaP localmente avançado irão apresentar recorrência bioquímica em algum momento, isto é, aumento do PSA total (PSAt)³⁰.

O papel dos hormônios na promoção e desenvolvimento do câncer foi descoberto em 1941, por Huggins e Hodges. Seus estudos identificaram a afinidade das células prostáticas pela testosterona e, por isto, Huggins foi contemplado como prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, em 1966. Desde então, drogas que antagonizam a ação da testosterona têm sido usadas no tratamento do CaP^{31,32}.

Terapias baseadas no uso de estrogênios foram, no passado, o tratamento de escolha para o câncer prostático, mas seus efeitos colaterais em outros sistemas, acarretando aumento de eventos cardiovasculares e tromboembólicos, motivaram a procura por novas drogas^{20,21}. Na atualidade, as drogas antiandrogênicas mais prescritas para o CaP são os aGnRH^{2,33-35}.

Farmacologia

O hormônio gonadotrófico (GnRH) é um peptídeo sintetizado no hipotálamo no núcleo pré-óptico. Após sua síntese, o GnRH é transportado via vesículas através dos axônios até a glândula pituitária anterior. Na glândula pituitária, o GnRH estimula a produção e liberação dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH).

Os aGnRH atuam ligando-se aos receptores da glândula pituitária de forma reversível. Inicialmente os aGnRH estimulam a secreção dos hormônios gonadotróficos, levando ao aumento paradoxal transitório deste hormônio na circulação sanguínea, o que eleva a concentração da testosterona (*flare effect*)³⁶. Devido a esta característica, o uso de aGnRH é feito conjuntamente a inibidores androgênicos periféricos no início do tratamento, evitando o avanço da neoplasia^{36,37}. Contudo, após três

semanas à saturação dos receptores pituitários, a secreção da testosterona atinge níveis observados em pacientes castrados cirurgicamente³⁷.

Efeitos Clínicos

A TAD muda o padrão masculino hormonal do eugonadismo para o hipogonadismo em curto período de tempo (usualmente entre 30 e 90 dias). Esta abrupta mudança nas concentrações de androgênios leva os pacientes a queixarem-se de sintomas relacionados à deficiência hormonal aguda, como fogachos, labilidade emocional, cefaleia, retenção de fluidos e náuseas. Em longo prazo, os pacientes podem desenvolver ginecomastia, ganho de peso, diminuição da libido, perda óssea e fraturas^{7,8,10,13,25,31,35,37,38}.

Terapia Antiandrogênica, a perda óssea e fraturas

A faixa etária dos pacientes com câncer prostático já é por si só um fator de risco para doença óssea^{7,8,10,20-23}. No Brasil, a média de idade estimada para o diagnóstico de CaP é de 65 anos^{1,28}.

Após o início da terapia antiandrogênica (TAD), perda óssea ocorre de forma mais intensa nos primeiros 24 meses, podendo alcançar o ritmo máximo de 4 a 6% ao ano. Após este período inicial, o ritmo da perda óssea diminui, mantendo-se constante a 2% ao ano^{7,9,15,20,21,38}. Ainda assim, a perda de 2% de massa óssea anual é mais elevada do que a perda fisiológica pelo envelhecimento natural, que varia de 0,5 a 1% ao ano^{19,22,27}.

A literatura mostra que, aproximadamente, 5% a 10% dos pacientes no regime de TAD apresentarão fraturas após dois anos de tratamento. O risco aumenta de acordo com o tempo da terapia^{2,13,38-40}. Outros estudos confirmam a presença de doença óssea após longo período de TAD com prevalências de 31% e 51% para osteoporose e osteopenia, respectivamente, em pacientes com um período de tratamento igual ou superior a dez anos³⁸.

O uso intermitente de aGnRH também não mostra qualquer efeito protetor em relação à perda da densidade óssea quando comparada à TAD contínua^{9,27,38}. Em um estudo onde os pacientes apresentavam níveis de PSAt indetectáveis e haviam recebido complementação dietética de cálcio e vitamina D recomendadas internacionalmente, a recuperação completa da densidade mineral óssea (DMO) aos níveis pré TAD não foi alcançada, mesmo após um ano da suspensão do medicamento³⁸. O uso do aGnRH eleva ainda mais o risco de fraturas^{3,6,8,10,12,13,15,20-22,25,31,33,38,39}.

COMENTÁRIOS

Apesar dos diversos dados na literatura, a avaliação da saúde óssea é ainda habitualmente negligenciada nos pacientes em terapia antiandrogênica. Os estudos

mostram que a maioria dos médicos que trabalham diretamente no tratamento do câncer de próstata (urologistas e/ou oncologistas), não questionam a seus pacientes sobre sintomas ósseos⁴⁰.

Em 2013, a *National Osteoporosis Foundation* (NOF) atualizou seu protocolo para pacientes com risco de desenvolver osteoporose²². A NOF recomenda que todos os pacientes acima de 50 anos de idade, antes de começar o tratamento com medicações que podem causar perda óssea, sejam submetidos à avaliação de sua densidade mineral óssea (DMO) através de densitometria óssea (DXA)^{4,7,8,10,22,26,27}.

Não há consenso em como tratar as perdas ósseas induzidas pelo uso de aGnRH e outras medicações. A literatura parece concordar que exercícios (aeróbicos e anaeróbicos com carga), exposição solar adequada e suplementação dietética com cálcio e vitamina D possam reduzi-las, mas não preveni-las^{6,7,8,10,27}.

A deficiência de vitamina D é muito comum em idosos, especialmente na população osteoporótica. Estudos em países onde a exposição solar é mais constante durante o ano (América do Sul e Central, África e Oriente Médio), têm-se demonstrado que os níveis de vitamina D não costumam variar tanto de acordo com as estações como nos países em latitudes mais extremas (América do Norte, Europa, Ásia setentrional)^{3,14}.

Embora o Brasil seja um país tropical, estudos nacionais mostram que nossa população pode apresentar insuficiência de vitamina D. Na cidade de São Paulo foi realizado um estudo onde os pesquisadores encontraram que ao final do inverno as taxas de vitamina D apresentavam-se diminuídas quando comparadas ao final do verão nos indivíduos estudados⁴¹.

Os aGnRH não são os únicos medicamentos que induzem à osteoporose^{3,4,14}, drogas, como glicocorticoides, inibidores da aromatase, inibidores da bomba de prótons, diuréticos tiazídicos, anticoncepcionais de depósito, heparina não fracionada, entre outras, também tem ação deletéria reconhecida na manutenção da saúde óssea⁴. A Sociedade Brasileira de Reumatologia sugere que os pontos de corte para o tratamento e prevenção de osteoporose nos pacientes masculinos em regime de corticoterapia superior a três meses sejam, respectivamente, de -1,8DP e -1DP⁴². Outro estudo sugere que pacientes em uso de inibidores da aromatase também tenham seus pontos de corte para início do tratamento diminuídos para -1,5DP^{3,16}.

Embora a literatura revisada não forneça dados suficientes para esta comparação, os pacientes em uso de aGnRH também apresentam uma grande perda de massa óssea, marcadamente nos primeiros 24 meses^{2,13,38,40}. Assim, talvez estudos comparativos devessem ser realizados para verificar se nos pacientes em uso de aGnRH os níveis de corte para início do tratamento da doença óssea deveriam ser diminuídos, como sugerido nos pacientes em uso de inibidores da aromatase e em corticoterapia.

RECOMENDAÇÕES

Pacientes em uso de medicações associadas à perda óssea devem realizar densitometria óssea antes do início do tratamento. Naqueles com densidade mineral óssea (DMO) normal e baixo risco de desenvolver osteoporose, apenas a suplementação nutricional, com objetivo de atingir 1200mg/dia de cálcio elementar e de 800 a 1000UI/dia de vitamina D, acompanhada de atividade física. O acompanhamento da DMO com densitometria óssea deve ser anual quando na vigência desses medicamentos^{4,6-8,10,22,27,42,43}. Nos pacientes de risco moderado a alto (osteopenia/osteoporose pré-TAD), além das medidas implementadas para os pacientes com baixo risco, devem ser submetidos a um tratamento mais agressivo com uso de bisfosfonatos^{4,6-8,10,22,27,32,42}. Os bifosfonatos injetáveis parecem mais eficazes na conservação da massa óssea quando comparados com os orais^{2,8-10,34,36,37}. Os melhores resultados foram alcançados com o uso injetável de ácido zolendrônico, mesmo quando realizado em uma única dose anual de 5mg^{8,36}. O denosumab (Dmab), potente droga antirreabsortiva, foi recentemente aprovado para tratamento de homens com câncer não metastático da próstata em TAD. Pacientes que receberam Dmab 60mg subcutâneos vs. placebo, a cada seis meses, obtiveram, após 36 meses, redução na incidência de fraturas vertebrais em aumento de DMO de 62%⁴⁴.

O custo da profilaxia da fratura é significativamente menor do que os custos hospitalares de um episódio de fratura^{4,13,36}. Em 2001, estimava-se que uma fratura de quadril custava cerca de 12.000 libras esterlinas ao Sistema de Saúde do Reino Unido, enquanto um ano de terapia com bisfosfonatos, que reduz o risco de fratura em 50%, custava 335 libras esterlinas/ano¹³. No Brasil, foi estimado que o custo hospitalar de uma fratura osteoporótica de fêmur no Sistema Suplementar de Saúde atinge R\$.24.000,00⁴⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A perda óssea associada à terapia antiandrogênica em pacientes com câncer de próstata é subestimada pelos médicos em todo o mundo. Os custos econômicos e sociais para o tratamento das fraturas de origem osteoporóticas são altos. Após a alta hospitalar, os pacientes frequentemente necessitam de fisioterapia para ajuda-los a retornar a suas atividades normais. Em alguns casos, a recuperação completa nunca é atingida e os indivíduos afetados irão necessitar de auxílio para que possam realizar suas atividades diárias pelo resto de suas vidas. A adoção de medidas que possam evitar o surgimento de fraturas deve ser estimulada, pelo benefício aos indivíduos afetados e a seus familiares, e pelos custos elevados que uma fratura por fragilidade impõe para o Sistema de Saúde em geral.

A B S T R A C T

The antiandrogenic therapy (ADT) for prostate cancer represents an additional risk factor for the development of osteoporosis and fragility fractures. Still, bone health of patients on ADT is often not evaluated. After literature research we found that simple preventive measures can prevent bone loss in these patients, resulting in more cost-effective solutions to the public health system and family when compared to the treatment of fractures.

Key words: Prostatic Neoplasms. Osteoporosis. Hormones. Gonadotropin Releasing Hormone/analogues & derivatives. Testosterone/antagonists & inhibitors.

REFERÊNCIAS

1. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Tobias-Machado M, ET al. Comparison of clinical and pathologic findings of prostate cancers detected through screening versus conventional referral in Brazil. *Clin Genitourin Cancer*. 2011;9(2):104-8.
2. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive non metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1596-605.
3. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 2008;29(4):411-64.
4. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):338-43.
5. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1802-22.
6. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer*. 2004;100(5):892-9.
7. Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. *Oncologist*. 2006;11(10):1121-31.
8. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2007;18(11):1439-50.
9. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(1):24-34.
10. Body JJ. Prevention and treatment of side-effects of systemic treatment: bone loss. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii180-5.
11. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2013;189(1 Suppl):S34-42; discussion S43-4.
12. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;79(3):542-50.

13. Peters JP, Fairney A, Kyd P, Patel A, Rogers S, Webster JJ, et al. Bone loss associated with the use of LHRH agonists in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2001;4(3):161-6.
14. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev.* 2004;25(3):389-425.
15. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest.* 2000;106(12):1553-60.
16. Ferlin A, Selice R, Carraro U, Foresta C. Testicular function and bone metabolism—beyond testosterone. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(9):548-54.
17. Taxel P, Kennedy DG, Fall PM, Willard AK, Clive JM, Raisz LG. The effect of aromatase inhibition on sex steroids, gonadotropins, and markers of bone turnover in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2869-74.
18. Tanaka T, Latorre MR, Jaime PC, Florindo AA, Pippa MG, Zerbini CA. Risk factors for proximal femur osteoporosis in men aged 50 years or older. *Osteoporos Int.* 2001;12(11):942-9.
19. Lopes RF, Ferreira SA, Coeli CM, Farias ML. Low body mass index and declining sex steroids explain most age-related bone loss in Brazilian men. *Osteoporos Int.* 2009;20(7):1175-82.
20. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, Schoenfeld D, Kantoff PW, Finkelstein JS. Low bone mineral density in hormone-naïve men with prostate carcinoma. *Cancer.* 2001;91(12):2238-45.
21. Smith MR. Diagnosis and management of treatment-related osteoporosis in men with prostate carcinoma. *Cancer.* 2003;97(3 Suppl):789-95.
22. National Osteoporosis Foundation. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [Internet]. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. [Acessado: 14 dez 2013]. Disponível em: <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>
23. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical Risk factors for osteoporosis fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(3):399-408.
24. Pinheiro Mde M, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Risk factors for recurrent falls among Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Cad Saude Publica.* 2010;26(1):89-96.
25. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamuro S, Tashiro K. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int.* 2000;86(4):449-52.
26. Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, Aslan P, Lynch WB, Bryant C. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2004;172(2):529-32.
27. Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology.* 2004;64(6):1182-6.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência do câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA. 2013. [Acessado: 07 mai 2014]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
29. United States of America. Center for Diseases Control and Prevention. Prostate Cancer: Prostate Cancer Statistics [Internet]. Chamblee: CDC 2013. [Acessado: 14 dez 2013]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/cancer/prostate/statistics/index.htm>
30. United States of America. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.2.2014. Prostate Cancer [Internet]. Fort Washington: NCCN.org. [Acessado: 02 jan 2014]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
31. Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman H, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol.* 2001;166(5):1724-8.
32. Charles B. Huggins, MD, 1901-1997. Acessado em 14 de dezembro de 2013. Disponível em: <http://www.uchospitals.edu/news/1997/19970113-huggins.html>
33. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(1):36-44.
34. Miyaji Y, Saika T, Yamamoto Y, Kusaka N, Arata R, Ebara S, et al. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism markers and bone mineral density in patients with prostate cancer. *Urology.* 2004;64(1):128-31.
35. Morgans AK, Smith MR. Bone-targeted agents: preventing skeletal complications in prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2012;39(4):533-46.
36. Klotz LH, McNeill IY, Kebadjian M, Zhang L, Chin JL; Canadian Urology Research Consortium. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study. *Eur Urol.* 2013;63(5):927-35.
37. Cançado BL, Miranda LC, Fleiuss ML, Madeira M. Bone mineral density in prostate cancer patients with drug induced hypogonadism. *J Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;2(1):1017.
38. Weston R, Hussain A, George E, Parr NJ. Testosterone recovery and changes in bone mineral density after stopping long-term luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy in osteoporotic patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2005;95(6):776-9.
39. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int.* 2013;111(4):543-8.
40. Tanvetyanon T. Physician practices of bone density testing and drug prescribing to prevent or treat osteoporosis during androgen deprivation therapy. *Cancer.* 2005;103(2):237-41. Erratum in: *Cancer.* 2006;106(11):2530.
41. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sasaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29(6):784-8.
42. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(4):569-93.
43. Lee CE, Leslie WD, Lau YK. A pilot study of exercise in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BMC Cancer.* 2012;12:103.
44. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):745-55.
45. Araújo DV, Oliveira JHA, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(6):897-901.

Recebido em 20/01/2014

Aceito para publicação em 20/02/2014

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Endereço para correspondência:

Bruno Lopes Cançado

E-mail: blc1904@hotmail.com