



## ARTIGO DE REVISÃO

# Complicações da terapêutica de privação androgénica no cancro da próstata / uma revisão

N. Rolim\*, F. Lopes, T. Rodrigues, J.C. Santos, R. Mota, A. Covita, M.J. Soares, P. Monteiro, A. Canhoto, R. Nogueira e H. Monteiro

*Serviço de Urologia, Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal*

Recebido a 23 de abril de 2014; aceite a 25 de agosto de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Efeitos anti-androgénicos;  
Cancro da próstata;  
Efeitos adversos

### KEYWORDS

Anti-androgen effects;  
Prostate cancer;  
Adverse effects

**Resumo.** A terapêutica de privação androgénica (TPA) é a terapêutica standard para o cancro da próstata avançado. Contudo, sabe-se que não está isenta de efeitos adversos, com impacto na qualidade de vida dos doentes e, possivelmente, também na sobrevivência global. Este artigo tem como objectivos rever os principais efeitos adversos associados à terapêutica de privação androgénica e abordar os métodos para minimizar o impacto de cada um deles.

© 2014 Associação Portuguesa de Urologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

### Complications of androgen deprivation therapy in prostate cancer / a review

**Abstract.** Androgen deprivation therapy (ADT) is the standard therapy for advanced prostate cancer. However, it encompasses several adverse effects, with impact on patient's quality of life and, eventually, on overall survival. This article will review the most important side-effects associated with androgen deprivation therapy and the methods for minimizing their impact.

© 2014 Associação Portuguesa de Urologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor de correspondência.

E-mail: nidiahrolim@gmail.com (N. Rolim).

## Introdução

A neoplasia da próstata é o tumor não cutâneo mais frequente no homem. A taxa de mortalidade associada só é ultrapassada pela da neoplasia do pulmão<sup>1</sup>.

Sabe-se, há mais de um século (Hunter, 1840), que o epitélio da próstata sofre atrofia após a castração. Em 1941, Huggins (prémio Nobel da Medicina 1966) lançou a hipótese de que o epitélio prostático benigno e maligno eram bioquimicamente análogos e que responderiam da mesma forma à privação androgénica, fenómeno a que chamou de “silogismo biológico”. O bloqueio androgénico provoca a apoptose de células tumorais, levando a uma diminuição do volume tumoral e ao atraso da sua progressão. Na maior parte dos doentes, as células insensíveis aos androgénios sobrevivem e proliferam, eventualmente levando à morte do doente<sup>2</sup>.

A testosterona é a principal hormona masculina e a privação da sua acção está associada a uma série de efeitos secundários. A maioria dos estudos até à actualidade focou-se na “toxicidade sintomática” desta privação (afrontamentos, diminuição da libido, instabilidade emocional, fadiga). Recentemente, desviou-se a atenção para toxicidades mais silenciosas mas potencialmente mais graves, que merecem monitorização específica e medidas preventivas para manter a qualidade de vida dos doentes, nomeadamente a obesidade, a sarcopénia, a osteoporose e o risco cardiovascular<sup>3</sup>.

## Apresentação

### Efeitos adversos

Os efeitos adversos da hormonoterapia podem ser classificados, quanto ao timing (tabela 1), em efeitos que surgem a curto e longo prazo<sup>4</sup>. Em doentes com doença metastática, os efeitos adversos são por vezes aceitáveis tendo em conta os ganhos potenciais na diminuição dos sintomas. Contudo, os efeitos a longo prazo na saúde e qualidade de vida dos homens com doença localizada podem ser inaceitáveis tendo em conta o impacto (por vezes questionável) na sobrevida<sup>5</sup>.

### Curto prazo

#### 1. Afrontamentos

Afectam cerca de 80% dos doentes<sup>6</sup>. Definem-se como uma sensação súbita de calor intenso na face, pescoço e porção superior do tronco, com uma duração que varia desde segundos a horas, podendo ocorrer várias vezes por dia. Podem surgir espontaneamente mas existem factores desencadeantes conhecidos: as alterações posturais, o stress, as mudanças de temperatura, os alimentos picantes ou quentes e o tabaco<sup>3</sup>. A causa deste efeito adverso está relacionada com uma estimulação inapropriada do centro termorregulador do hipotálamo, provocando uma vasodilatação periférica e conseqüente rubor cutâneo e sudorese<sup>7</sup>. Os afrontamentos tendem a aparecer nos primeiros três meses de tratamento e persistem a longo prazo na maioria dos doentes<sup>8</sup>.

**Tabela 1** Classificação das complicações da terapêutica de privação androgénica quanto ao momento do seu aparecimento

Efeitos adversos	
Curto prazo	Longo prazo
Afrontamentos	Efeitos cognitivos e depressão
Fadiga	Ginecomastia
Disfunção sexual	Anemia
	Osteoporose
	Sarcopénia e obesidade
	Síndrome metabólica e doença cardiovascular

Poucos tratamentos estão aprovados para o controlo dos afrontamentos no homem com cancro da próstata, havendo necessidade de grandes ensaios prospectivos nesta área.

Existem tratamentos a que alguns doentes recorrem e que, apesar de falta de evidências fortes, merecem atenção, tendo sido já publicadas algumas revisões sobre acupuntura<sup>9</sup>, suplementos de óleo de peixe<sup>10</sup>, fitoestrogénios da soja (com eficácia comprovada no tratamento dos afrontamentos nas mulheres com cancro da mama sob hormonoterapia, mas não avaliados no homem<sup>11</sup>).

Actualmente, o tratamento passa pela terapêutica hormonal e antidepressivos.

- Os progestagénios (acetato de ciproterona 50-100 mg/dia e medroxiprogesterona 20 mg/dia) mostraram alguma eficácia, com 80% dos homens com evidência de melhoria com o primeiro e 84% com o segundo<sup>12</sup>. No entanto, apesar do baixo custo, apresentam efeitos adversos a ter em consideração: aumento do tecido adiposo, diminuição da HDL, aumento do apetite, sarcopénia e fadiga<sup>13,14</sup>.
- A venlafaxina (75mg/dia) demonstrou redução de sintomas em 47% dos homens, com o efeito benéfico nos sintomas depressivos. São também válidos fármacos da classe dos inibidores selectivos de recaptação da serotonina (ISRS), como a sertralina e o escitalopram<sup>12,15</sup>.
- Os estrogénios em baixa dosagem (dietilestilbestrol 0,5-1mg/dia per os e estradiol transdérmico 0,05mg/semanal) são bastante eficazes na redução dos afrontamentos, com uma resolução completa dos mesmos em 70% dos homens sob dietilestilbestrol e 83% de melhoria naqueles sob estrogénios transdérmicos. Há que ponderar este benefício versus o risco de eventos tromboembólicos ou cardiovasculares, que não se mostrou tão elevado nas dosagens mais baixas. A ginecomastia e a mastodínia são as toxicidades mais frequentes<sup>16,17</sup>.
- A clonidina transdérmica foi estudada num ensaio clínico (controlo vs placebo), não diminuindo de forma significativa os afrontamentos, além de apresentar efeitos adversos importantes, como a hipotensão, sonolência e a hipersensibilidade ao álcool<sup>18</sup>.
- A gabapentina (900 mg/dia) foi avaliada em tratamento durante 4 meses, tendo mostrado uma excelente tolerância com melhoria significativa dos sintomas<sup>19</sup>.

## 2. Fadiga

A fadiga é um dos principais efeitos secundários da TPA, e é também dos que provavelmente mais afectam a qualidade de vida global. Esta última é uma área complexa e difícil de investigar, já que cobre domínios como bem-estar físico e emocional, capacidade de executar tarefas diárias e funções socio-económicas e, conseqüentemente, de difícil quantificação<sup>3</sup>.

A TPA foi comparada com a conduta expectante (Watchfull waiting) no que respeita à qualidade de vida na doença localizada e, depois de ajustadas comorbilidades, características sociodemográficas e severidade da doença, concluiu-se que provocava maior desconforto físico, mais limitações nas actividades diárias e um *score* de vitalidade mais baixo. Contudo, só a diferença no desconforto físico foi estatisticamente significativa<sup>20</sup>. Apesar do impacto na qualidade de vida ser evidente, a magnitude permanece questionável, uma vez que não há ferramentas precisas para a avaliar<sup>21</sup>.

Dados recentes indicam que mudanças no estilo de vida, em especial exercício físico aeróbio e uma dieta saudável durante e após o tratamento hormonal, levaram a um aumento da massa muscular e a um aumento da vitalidade, por melhorarem o bem-estar físico e psicológico<sup>22</sup>.

Os benefícios do Ginseng (1000-2000 mg/dia) foram avaliados num ensaio clínico contra placebo, com diminuição da fadiga, sem efeitos secundários<sup>23</sup>.

## 3. Disfunção sexual

Constata-se disfunção eréctil em 80% dos doentes e perda de libido em 95% dos doentes após o primeiro ano de tratamento. Ocorre também diminuição do volume e comprimento peniano, bem como redução da intumescência nocturna e do volume testicular<sup>24</sup>. No entanto, os efeitos negativos da TPA na função sexual não incomodam a maioria dos doentes, não necessitando de tratamento. No caso de ser necessário, o tratamento não é específico, com uma taxa de resposta à terapêutica médica (I-5PDE e alprostadiol) de 33-80% num estudo retrospectivo que avaliou a incidência de DE e a resposta ao tratamento em 395 doentes sob TPA, com um follow-up de 87,4 meses<sup>25</sup>.

## Longo prazo

### 1. Efeitos cognitivos e depressão

A testosterona tem diversos efeitos neuropsicológicos no homem, intervindo ao nível da função cognitiva, humor e auto-estima<sup>26</sup>. As manifestações de alteração da cognição manifestam-se nos primeiros três a seis meses de tratamento e são aparentemente reversíveis<sup>27</sup>. É importante que se informe o doente acerca destes efeitos e que se identifiquem sinais precoces de depressão ou demência que mereçam referência à Psiquiatria<sup>28</sup>.

### 2. Ginecomastia

As alterações no tecido mamário, nomeadamente a ginecomastia dependem dos agentes usados na TPA. Os antiandrogéneos não esteroides (flutamida, bicalutamida, nilutamida) provocam ginecomastia em cerca de 66% dos homens (no caso da bicalutamida) e mastodinia (hipersensibilidade mamária) em 72%, por promoverem a conversão periférica da testosterona em estradiol<sup>2</sup>.

Para prevenção da ginecomastia dolorosa está disponível a radioterapia profilática (10 Gy), não tendo efeito na ginecomastia instalada. Neste caso, as opções terapêuticas passam por lipoaspiração, mastectomia<sup>24</sup> ou tamoxifeno<sup>29</sup>.

### 3. Anemia

O excesso de testosterona leva a policitemia, e o seu défice provoca anemia. Contribuem não só a ausência de estimulação dos precursores eritroides pela testosterona, como também a diminuição da produção de testosterona<sup>2</sup>. A anemia, tipicamente normocítica normocrómica, afecta 90% dos doentes e com uma redução em cerca de 10% dos níveis de hemoglobina<sup>30,31</sup>. Surge precocemente após a instituição da hormonoterapia e tende a progredir até aos 24 meses de tratamento. Embora seja solucionada com a suspensão da privação androgénica, pode demorar um ano até alcançar os valores de hemoglobina pré-tratamento. É sintomática em apenas 13% dos doentes, devido à acção dos mecanismos compensatórios<sup>31</sup>.

Quanto ao tratamento, não são necessárias intervenções na dieta ou suplementos alimentares. Em caso de necessidade, a eritropoietina provoca um aumento da hemoglobina superior a 10%<sup>30</sup>.

### 4. Efeitos no metabolismo ósseo

A relação entre o hipogonadismo e a perda de massa óssea é conhecida<sup>32</sup>. Há um aumento do metabolismo ósseo e diminuição da densidade mineral óssea após TPA<sup>33</sup>. Vários estudos tentaram investigar a relação entre a perda de massa óssea e o risco de fracturas<sup>34,35</sup>, tendo-se encontrado uma redução da densidade mineral óssea e, conseqüentemente, um aumento do risco de fractura óssea (até 45% com TPA de longo prazo / 6 meses de duração). No entanto, estes achados não se traduziram num aumento da incidência da fractura óssea, por não existir um aumento da incidência de osteoporose<sup>36</sup>.

A avaliação dos doentes é efectuada por densitometria óssea (DEXA) da coluna lombar ou do colo do fémur, antes de iniciar a terapêutica hormonal ou após dois anos de TPA na ausência de factores de risco. Deverá ser feito o controlo anualmente ou de dois em dois anos<sup>37,38</sup>.

O tratamento engloba a alteração da dieta e do estilo de vida, estimulando a prática de exercícios de resistência, que aumentam a densidade mineral óssea em 2-5%/ano e diminuem o IMC<sup>39,40</sup>.

A suplementação com cálcio (1200-1500 mg/dia) deverá ser efectuada nos casos de deficiência do mesmo<sup>41</sup>. Este deverá ser associado à vitamina D (1000 UI/dia), com vigilância dos níveis desta última (30-40 ng/mL)<sup>42,43</sup>.

A terapêutica com bifosfonatos está indicada quando o T score na DEXA seja < -2,5 ou em caso de fractura óssea. Estão disponíveis formulações orais (ácido alendronico 10 mg/dia ou risendronato de sódio 5 mg/dia) e endovenosas (pamidronato 45-60 mg a cada 3-4 semanas, zoledronato 4 mg trimestral ou anual<sup>44,45</sup>). Deverão ser considerados os efeitos adversos destes agentes, nomeadamente a nível gastro-intestinal e necrose da mandíbula<sup>46</sup>.

O denosumab é o anticorpo monoclonal anti-RANKL, mediador da activação, função e sobrevivência dos osteoclastos. A sua administração aumenta a densidade mineral óssea, diminui a incidência de fracturas vertebrais, atrasa o

aparecimento de metástases ósseas nos doentes sem doença metastática sem, no entanto, apresentar impacto na sobrevivência global<sup>47</sup>.

Os moduladores selectivos dos receptores de estrogénios (raloxifeno, toremifeno) estão também a ser avaliados para a prevenção da osteoporose nos homens sob TPA, tendo o toremifeno demonstrando, na análise interina, um aumento estatisticamente significativo da densidade mineral óssea avaliada na coluna lombar e colo do fémur<sup>48,49</sup>.

### 5. Sarcopénia e obesidade

As hormonas sexuais desempenham um papel importante na manutenção da massa muscular e no controlo da lipogénese. Como sarcopénia entende-se a diminuição progressiva da massa muscular, havendo muitas vezes a substituição por tecido adiposo. Este fenómeno ocorre normalmente no envelhecimento e é acelerado pela TPA. Afecta principalmente os membros, havendo um aumento de 13,8% de massa gorda nos mesmos e uma diminuição da massa magra que ronda os 2,4%, após 36 semanas de TPA<sup>50</sup>. Associado ao aumento do tecido adiposo surge a resistência periférica à insulina<sup>51</sup>.

O tratamento passa por mudanças no estilo de vida com realização de exercício físico frequente (duas vezes por semana)<sup>50</sup>, um reforço da ingestão proteica (recomendado 1-1,5 g/Kg/dia)<sup>52,53</sup>, e suplementação de aminoácidos essenciais<sup>54</sup>. A suplementação com óleo de peixe previne a sarcopénia devido à potencial redução de marcadores inflamatórios<sup>55</sup>. O músculo esquelético apresenta receptores para a vitamina D, e indivíduos mais velhos, com níveis normais de vitamina D, parecem ter menor risco de sarcopénia. Este facto justifica a suplementação com vitamina D para prevenção desta condição, em indivíduos com níveis reduzidos da mesma<sup>56</sup>.

### 6. Síndrome metabólica e doença cardiovascular

A prevalência da síndrome metabólica é superior em doentes sob TPA comparativamente aos homens não tratados, pelo desequilíbrio entre a percentagem de massa gorda e magra desencadeado pela terapêutica<sup>3</sup>. Neste contexto, a síndrome apresenta manifestações fenotípicas diferentes da síndrome original, identificando-se uma deposição preferencial da gordura no tecido subcutâneo e não visceral, um aumento do colesterol HDL e da apoproteína a, além do aumento do colesterol LDL e dos triglicéridos. Não se verifica alteração da razão abdómen/anca; não há aumento da pressão arterial sistémica ou da proteína C reactiva. A hiperglicemia é comum às duas variantes<sup>57</sup>. Isto levanta a questão se haverá, de facto, um risco aumentado de eventos e mortalidade cardiovasculares. Até à data, os dados da mortalidade cardiovascular nos doentes sob TPA permanecem inconsistentes, existindo estudos que comprovam um risco aumentado, não corroborado por outros<sup>58-60</sup>. Independentemente da argumentação, sabe-se que a doença cardiovascular é uma causa muito importante de mortalidade nos homens, nos doentes com neoplasia da próstata e nos doentes sob TPA<sup>28</sup>. Assim, recomenda-se a todos os homens sob TPA a redução do risco cardiovascular, através de alterações do estilo de vida (dieta, exercício físico, combate à obesidade e cessação de hábitos tabágicos); a introdução de estatinas<sup>61</sup>; e a suplementação com óleo de peixe (ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido do-

cosahexanoico (DHA) 600 mg 3id), com diminuição comprovada dos triglicéridos e um possível efeito na redução da resistência periférica à insulina<sup>62-64</sup>.

## Conclusão

A terapêutica de privação androgénica é o tratamento standard para o carcinoma da próstata avançado. Contudo, está associada a vários efeitos adversos que têm um impacto

**Tabela 2** Resumo das principais medidas terapêuticas aplicadas às complicações da terapêutica hormonal no cancro da próstata

Efeitos adversos	Medidas terapêuticas
Afrontamentos	- Evitar desencadeantes (alterações posturais, stress, mudanças de temperatura, alimentos picantes ou quentes, tabaco) - Venlafaxina ou outros ISRS - Progestagénios (acetato de ciproterona ou medroxiprogesterona) - Estrogénios (dietilestilbestrol e estradiol) - Gabapentina
Fadiga	- Exercício físico - Dieta saudável - Ginseng
Disfunção sexual	- Inibidores da 5 PDE/alprostadilo
Efeitos cognitivos e depressão	- Identificar sinais precoces de disfunção cognitiva, humor e auto-estima e referenciar à Psiquiatria
Ginecomastia	- Radioterapia profilática - Tamoxifeno - Lipoaspiração - Mastectomia
Anemia	- Eritropoietina
Osteoporose	- Exercício físico - Suplementação com cálcio e vitamina D - Bifosfonatos - Denosumab
Sarcopénia e obesidade	- Exercício físico - Reforço da ingestão proteica - Suplementação com aminoácidos e vitamina D
Síndrome metabólica e doença cardiovascular	- Exercício físico - Dieta saudável - Cessação de hábitos tabágicos - Estatinas - Suplementação com óleo de peixe

negativo sobre a qualidade de vida do doente. Existem diversos métodos para minimizar os seus efeitos, incluindo medidas gerais relacionadas com alterações no estilo de vida (dieta, exercício físico), ou terapêutica farmacológica específica (tabela 2). O médico que institui a TPA deve adoptar uma atitude proactiva aquando do seguimento destes doentes, para detecção, prevenção e tratamento atempado das várias condições, nomeadamente quando a sobrevida expectável é prolongada.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

- Cooperberg MR, Broeving JM, Litwin MS, et al.; CaPSURE Investigators. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CaPSURE), a national disease registry. *J Urol.* 2004;171:1393-401.
- Nelson J. Hormone therapy for Prostate Cancer. Em: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editores. *Cambell's Urology.* 10ª ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2012. p. 2934-53.
- Tombal B, Stainier A. Management of side effects of hormone therapy. Em: Berges R, Tombal B, editores. *Androgens and prostate cancer.* 1ª ed. Belgium: Ismar Healthcare Publishing; 2009. p. 173-95.
- Miyamoto H, Messing EM, Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *Prostate.* 2004;61:332-53.
- Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology.* 2003;62:207-13.
- Schow DA, Renfer LG, Rozanski TA, et al. Prevalence of hot flashes during and after neoadjuvant hormonal therapy for localized prostate cancer. *South Med J.* 1998;91:855-7.
- Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1207-18.
- de Voogt HJ, Studer U, Schroder FH, Klijn JG, de Pauw M, Sylvester R. Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol.* 1998;33:152-8.
- Capodice JL, Cheetham P, Benson MC, McKiernan JM, Katz AE. Acupuncture for the treatment of hot flashes in men with advanced prostate cancer. *Int J Clin Med.* 2011;2:51-5.
- Lucas M, Asslenin G, Merette C, et al. Effects of ethyleicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Menopause.* 2009;16:357-66.
- Smith MR. Complimentary and alternative therapies for advanced prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2001;15:559-71.
- Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomized trial. *Lancet.* 2010;11:147-54.
- Sullivan DH, Roberson PK, Smith ES, et al. Effects of muscle strength training and megestrol acetate on strength, muscle mass, and function in frail older people. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:20-8.
- Lambert CP, Sullivan DH, Evans WJ. Megestrol acetate-induced weight gain does not negatively affect blood lipids in elderly men: effects of resistance training and testosterone replacement. *J Gerontol A Biol Sci.* 2003;58:644-7.
- Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, et al. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 1999;162:98-102.
- Miller JI, Ahmann FR. Treatment of castration-induced menopausal symptoms with low dose diethylstilbestrol in men with advanced prostate cancer. *Urology.* 1992;40:499-502.
- Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Rukstalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flashes in men with prostate cancer. *Urology.* 2000;55:97-101.
- Loprinzi CL, Goldberg RM, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating post-orchietomy hot flashes. *J Urol.* 1994;151:634-6.
- Loprinzi CL, Khoiratty BS, Dueck A, et al. Gabapentine for hot flashes in men: NCCTG trial N00CB. *J Clin Oncol.* 2007;25(Suppl):494(abs.9005).
- Potosky AL, Reeve BB, Clegg LX, et al. Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:430-7.
- Mottet N, Prayer-Galetti T, Hammerer P, Kattan M, Tunn U. Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2006;98:20-7.
- Galvao DA, Taafe DR, Spry N, et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression: a comprehensive cross-sectional investigation. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12:198-203.
- Barton DL, Soori GS, Bauer BA, et al. Pilot study of Panax quinquefolius (American Ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. *Support Care Cancer.* 2010;18:179-87.
- Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urol.* 2003;61(suppl 1):32-8.
- DiBlasio CJ, Malcom JB, Derweesh IH, et al. Patterns of sexual and erectile dysfunction and response to treatment in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102:39-43.
- Almeida OP, Waterreus A, Spry N, Flicker L, Martins RN. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, betaamyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:1071-81.
- Bloomfield DJ, Shilling V, Edginton T, Jenkins V. A longitudinal pilot study to investigate whether hormonal therapy for prostate cancer affects cognition. *J Clin Oncol.* 2004;22(Suppl.):4646.
- Moyad MA. Promoting general health during androgen deprivation therapy (ADT): a rapid 10 step review for your patients. *Urol Oncol.* 2005;23:56-64.
- Serels S, Melman A. Tamoxifen as treatment for gynecomastia and mastodynia resulting from hormonal deprivation. *J Urol.* 1998;159:1309-18.
- Smith MR. Complimentary and alternative therapies for advanced prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2001;15:559-71.
- Strum SB, McDermed JE, Scholz MX, et al. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol.* 1997;79:933-41.



32. Murphy S, Khaw KT, Cassidy A, et al. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner.* 1993;20:133-40.
33. Mittan D, Lee S, Miller E, et al. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3656-61.
34. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1915-23.
35. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:154-64.
36. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2006;175:136-9; discussion 139.
37. Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol.* 2003;21:380-3.
38. Higano CS. Management of bone loss in men with prostate cancer. *J Urol.* 2003;170:S59-64.
39. Benton MJ, White A. Osteoporosis: recommendations for resistance exercise and supplementation with calcium and vitamin D to promote bone health. *J Community Health Nurs.* 2006;23:201-11.
40. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer.* 2004;100:892-9.
41. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2008;358:1474-82.
42. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med.* 2003;348:42-9.
43. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008;19:663-71.
44. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:2008-12.
45. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1038-42.
46. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006;7:508-14.
47. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745-55.
48. Smith MR, Fallon MA, Lee H, et al. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3841-6.
49. Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicentre phase 3 clinical study. *J Urol.* 2008;179:152-5.
50. Galvao DA, Spry NA, Taafe DR, et al. Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102:44-7.
51. Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2006;113:2642-50.
52. Wolfe RR, Miller SL. The recommended dietary allowance of protein: a misunderstood concept. *JAMA.* 2008;299:2891-3.
53. Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, et al. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1073-9.
54. Borsheim E, Bui QU, Tissier S, et al. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in the elderly. *Clin Nutr.* 2008;27:189-95.
55. Smith GI, Atherton P, Reeds DN, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:402-12.
56. Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol.* 2010;73:581-7.
57. Smith MR, Lee H, McGovern F, et al. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome. *Cancer.* 2008;112:2188-94.
58. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation.* 2010;121:833-40.
59. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol.* 2008;54:816-23.
60. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol.* 2008;26:585-91.
61. Moyad MA, Roach M. Promoting wellness for patients on androgen deprivation therapy: why using numerous drugs for side effects should not be the first line treatment. *Urol Clin N Am.* 2011;38:303-12.
62. Fetterman JW Jr, Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:1169-79.
63. Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem.* 2006;17:1-13.
64. Carpenter YA, Portois L, Malaisse WJ. N-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(Suppl 1):499S-504S.