

Nuno Borges Tavares

# INIBIDORES ESTERÓIDES DA 5-ALFA-REDUTASE E O CANCRO DA PRÓSTATA

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Março 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O aluno

---

(Nuno Borges Tavares)

Orientador

---

(Prof. Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão)

Eu, Nuno Borges Tavares, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008010659, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à excepção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de Março de 2014

---

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Doutor Alcino Jorge Lopes Leitão pelo apoio e ajuda na elaboração desta monografia.

À Anabela Machado pela paciência e bons conselhos.

**Um muito Obrigado.**

**Índice**

Resumo .....	v
Abstract .....	vi
Lista de Abreviaturas e Acrónimos .....	vii
1. Introdução .....	1
2. Enzima 5-alfa-redutase .....	5
2.1 Inibidores da 5 alfa-redutase .....	7
2.1.1 Finasterida e Dutasterida.....	8
3. Cancro da próstata.....	11
3.1 Uso de inibidores 5 alfa-redutase .....	15
4. Conclusão .....	17
5. Bibliografia.....	18
Anexo A.....	a
Anexo B.....	c

## Resumo

O cancro da próstata é o cancro mais comum diagnosticado no homem e a segunda causa de morte por cancro. Para um tratamento apropriado e eficaz é muito importante um diagnóstico precoce. Sabendo que cinquenta e cinco anos é a idade de maior prevalência deste tipo de cancro, é aconselhável que os protocolos de controlo sejam aplicados desde os quarenta anos. Tais métodos envolvem toque retal e determinação dos níveis de antigénio específico da próstata.

O crescimento e a manutenção das células da próstata dependem de duas hormonas testosterona e dihidrotestosterona, que têm a mesma função nas células do cancro da próstata. A hormona dihidrotestosterona é a mais importante porque tem elevada afinidade para o recetor androgénio nas células normais e nas do cancro da próstata. A dihidrotestosterona é obtida a partir da 5-alfa-redutase, utilizando NADPH como co-fator e testosterona como substrato.

A inibição da 5-alfa-redutase tem maior impacto desde que leve ao decréscimo dos níveis de dihidrotestosterona e iniba o crescimento do cancro. Há duas moléculas aprovadas como inibidores da 5-alfa-redutase, finasterida e dutasterida. Embora nenhuma das duas esteja aprovada para o uso no cancro da próstata, são mencionadas em inúmeros estudos com potencial aplicação de ambos na prevenção e tratamento do cancro da próstata.

## Abstract

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer between men and the second cause of cancer death. For appropriate and effective treatment it's very important an early diagnostic. Knowing that fifty-five years is the age of highest prevalence for this type of cancer, it is advisable that screening protocols are place since the forty years old. Such methods involve rectal touch and blood levels determination of prostate specific antigen.

The growth and maintenance of prostate cells are dependent on two hormones, testosterone and dihydrotestosterone, that have the same function in prostate cancer cells. The hormone dihydrotestosterone is the most important because his high affinity to androgen receptor in normal and cancer prostate cells. Dihydrotestosterone is obtained by 5-alpha reductase, using NADPH as co-factor and testosterone as a substrate.

Inhibition of 5-alpha-reductase has a major importance since it promotes the decrease of the levels of dihydrotestosterone and inhibits the cancer growth. There are two molecules approved as inhibitors of 5-alpha-reductase, finasteride and dutasteride. Although neither has approval for use in prostate cancer, they are mentioned in numerous studies as potential application both in prevention and treatment of prostate cancer.

## Lista de Abreviaturas e Acrónimos

DMDB - “European Detailed Mortality Database”

DHT - 5-alfa-dihidrotestosterona

LHRH - *Luteinizing hormone-releasing hormone*

NADPH - Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzido

OMS - Organização Mundial de Saúde

*PSA - Prostat specific antigen*

## I. Introdução

O cancro da próstata é considerado um dos cancros mais comuns entre os homens, e afecta sobretudo homens com mais de 50 anos. [1, 2] Segundo a Direcção Geral de Saúde, o cancro da próstata é uma das 10 neoplasias malignas com maior incidência em Portugal Continental. Tendo em 2011 saído dos Hospitais 3.660 homens com o diagnóstico de neoplasia maligna da próstata e nesse mesmo ano morreram 1.764 homens, com uma taxa de mortalidade de 36,8 óbitos por 100.000 homens. [3] Na Europa, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e acedendo à sua base de dados “European Detailed Mortality Database” (DMDB), em 2011 morreram 43.943 (em 23 países) e em 2010 morreram 77734 (em 35 países) (Anexo A, tabela A1 e tabela A2).

A próstata é uma glândula do sistema reprodutor masculino, localiza-se à frente do recto, por baixo da bexiga e circunda a uretra (Figura 1), e tem como função a secreção de um fluido leitoso, esbranquiçado e de pH alcalino. Este fluido irá fazer parte do sémen, aproximadamente 30% do seu volume. O fluido terá duas funções muito importantes na manutenção e sobrevivência dos espermatozóides. Primeiro tem a função de neutralizar a acidez da uretra, da vagina e das secreções testiculares e, em segundo lugar, irá promover uma coagulação transitória do esperma, devido à existência de factores de coagulação que tornam o fibrinogénio, proveniente das vesículas seminais, em fibrina. Este coágulo só irá durar alguns minutos, devido há existência da fibrinolisisina prostática que irá dissolver o coágulo e libertar os espermatozóides. [4, 5]

A próstata é um órgão que depende de androgénios, hormonas masculinas, para o seu crescimento e manutenção das suas funções normais. As duas hormonas masculinas mais importantes para o funcionamento da próstata são a testosterona e a 5-alfa-dihidrotestosterona (ou só DHT). Estas hormonas para além de regular o normal funcionamento da próstata também desempenham um papel importante no crescimento e proliferação das células cancerígenas. [6, 7, 8, 9]

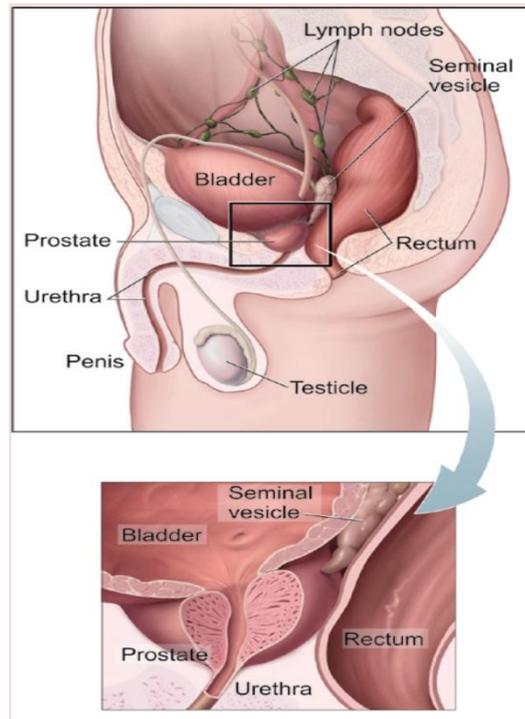


Figura 1: Localização anatômica da próstata. [5]

A testosterona é produzida nos testículos, nas células de Leydig (90-95%), e nas glândulas supra-renais (5-10%), a partir da dehidroepiandrosterona (Figura 2). E encontra-se em circulação no sangue livre (3%) ou ligada à albumina (97%). Quando a testosterona entra nas células da próstata (ou em qualquer outra célula que possua a 5-alfa-redutase), ela irá ser transformada por esta enzima na DHT, uma hormona com 2 a 5 vezes mais afinidade para os receptores de androgénio que a testosterona. Quando a DHT se liga aos receptores de androgénio, formando um complexo androgénio-receptor de androgénio, este complexo irá migrar para o núcleo da célula onde activará a transcrição de genes responsáveis pela manutenção e crescimento das células normal e/ou cancerígenas (Figura 3). [10, 11] A DHT também se encontra livre no sangue e entra nas células da próstata e exerce o seu efeito. A testosterona também se liga ao receptor de androgénio e promove os mesmos efeitos que a DHT, a diferença é que a DHT tem um tempo de dissociação do receptor maior o que a torna mais potente que a testosterona (Figura 4). [8, 12]

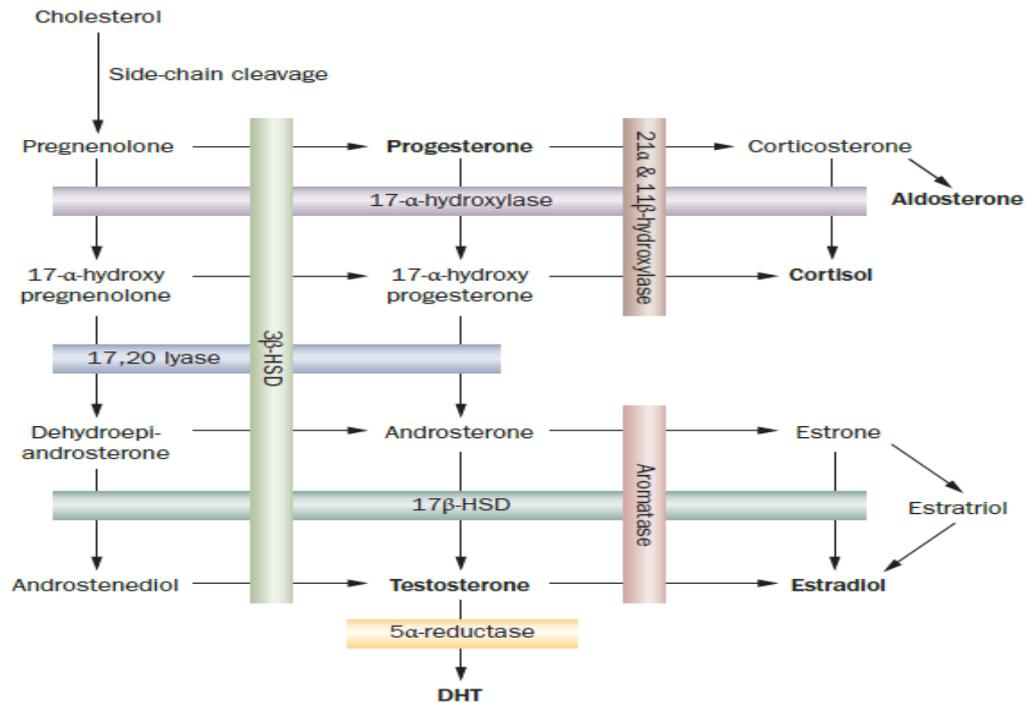


Figura 2: Mecanismos fisiológicos da DHT. [11]

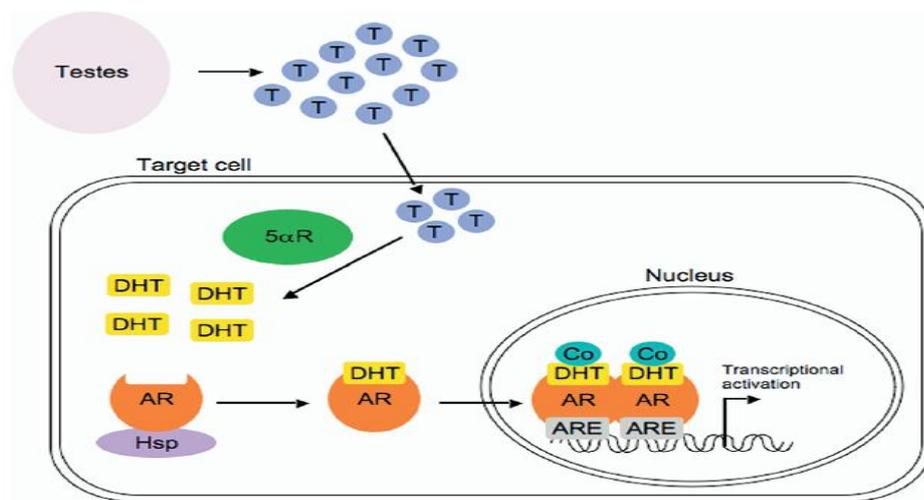


Figura 3: Mecanismo de funcionamento normal de uma célula da próstata. [9]

Sendo a DHT o androgénio responsável pela maturação e proliferação das células cancerígenas, então diminuir a sua concentração nas células da próstata é o principal objectivo de uma terapêutica com o fim de tratar o cancro da próstata. Assim a melhor maneira de diminuir a sua concentração é interferir na sua biossíntese, inibindo a enzima

responsável pela sua produção, a 5-alfa-redutase, o que originou o aparecimento de inibidores da 5-alfa-redutase, com por exemplo a finasterida e a dutasterida (Figura 5). [6, 7]

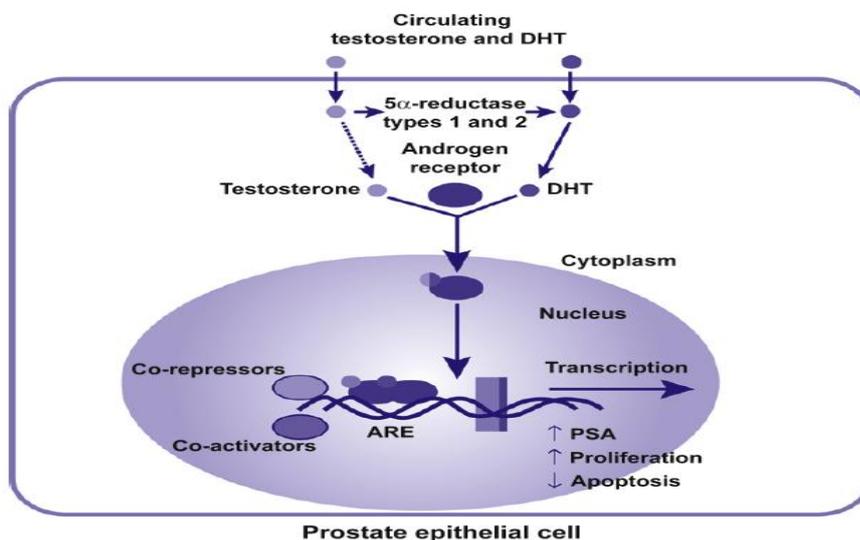


Figura 4: Mecanismo de funcionamento normal de uma célula da próstata, uso da testosterona e da DHT. [8]

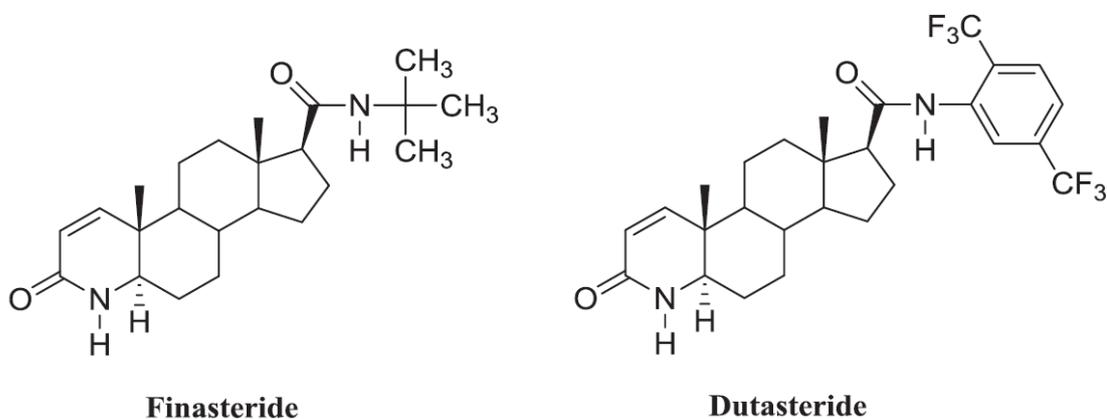


Figura 5: Dois exemplos de azasteróides, mais propriamente 4-azasteróides. [7]

## 2. Enzima 5-alfa-redutase

A 5 alfa-redutase é uma enzima, que depende da NADPH (Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzido) para realizar a sua função, tem como substrato esteróides com 19 carbonos, com uma dupla ligação entre o carbono 4 e o carbono 5 ( $\Delta^4$ ) e com um oxigénio ligado ao carbono 3 com dupla ligação, sendo a testosterona (Figura 6) o principal substrato. [6, 10, 13]

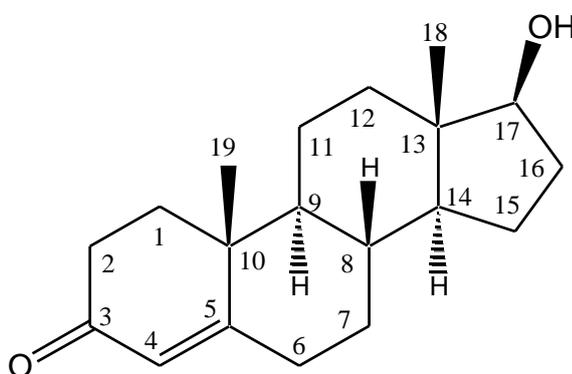


Figura 6: Testosterona, com a numeração dos carbonos.

Esta enzima tem como objectivo a conversão da dupla ligação  $\Delta^4$  da testosterona em *3-oxo-5alfa-steroid DHT*, DHT (Figura 7). [6, 10, 13] Para isso a NADPH insere um anião híbrido,  $H^-$ , na face alfa do carbono  $C_5$  e depois a inserção de um protão,  $H^+$ , na face beta do carbono  $C_4$  (Figura 8). [10, 14]

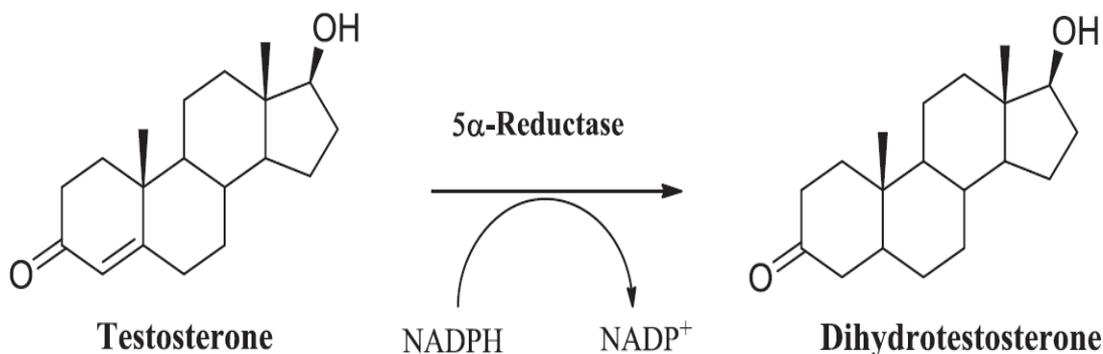


Figura 7: Biossíntese da testosterona em DHT. [7]

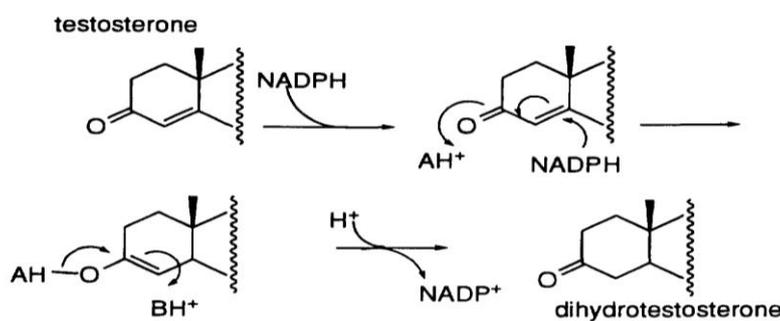


Figura 8: Mecanismo de ação da enzima 5-alfa-redutase, na presença de NADPH, na testosterona. [15]

A enzima 5-alfa-redutase possui 3 famílias com 5 isoenzimas, a primeira constituída pela 5-alfa-redutase tipo 1 e pela 5-alfa-redutase tipo 2, a segunda é constituída pela 5-alfa-redutase tipo 3 e a terceira é constituída pelas proteínas GPSN2 e GPSN2L. [10]

A primeira família é de elevada importância. A 5-alfa-redutase do tipo 1 é a isoenzima mais predominante em todo o corpo, encontrando-se na pele, fígado, rins, cérebro, pulmões e próstata, já a 5-alfa-redutase do tipo 2 encontra-se sobretudo na próstata e também nos outros tecidos genitais. [6, 7, 8, 9, 10]

A segunda família, a 5-alfa-redutase tipo 3, foi recentemente encontrada em tipo de cancro de próstata mais resistentes, ainda não é alvo de importância para a terapêutica, sendo mais usado como biomarcador. [6, 7, 8, 10]

A terceira família só partilha a mesma função de redução de duplas cadeias a cadeias simples, mas tem um alvo diferente, cadeias longas de ácidos gordos. [10, 16]

No cancro da próstata a 5-alfa-redutase do tipo 1 é a que se encontra em maior expressão, devido a uma aumento de expressão, já a 5-alfa-redutase do tipo 2 pode ou não tem aumento de expressão. Sendo assim a 5-alfa-redutase do tipo 1 e do tipo 2 são um alvo da terapêutica do cancro da próstata com inibidores da 5-alfa-redutase. [11, 13, 18]

## 2.1 Inibidores da 5-alfa-redutase

Os inibidores da 5-alfa-redutase tem como função evitar que a enzima exerça a sua função, converter a testosterona em DHT, tendo em atenção que deve ter pouca ou nenhuma afinidade para receptores androgénios ou outras enzimas. [6, 10]

Faz parte do mecanismo de acção da 5-alfa-redutase ligar-se ao NADPH e depois ligar o substrato, então podemos ter três modos de inibição. Primeiro, competir com o NADPH e o substrato e ligar-se a enzima livre. Segundo, competir com o substrato e ligar-se ao complexo enzima-NADPH. Terceiro, não compete nem com o substrato nem com o NADPH mas liga-se com complexo enzima-NADP<sup>+</sup> que se forma depois de libertar o produto. [6, 10]

Os inibidores competitivos dividem-se em inibidores esteróides e não esteróides. Os inibidores esteróides são constituídos por um grupo de moléculas, os azasteróides, que são compostos esteróides onde um ou mais carbonos dos anéis esteróides são substituídos por átomos de nitrogénio (figura 5). [6, 10]

Já os inibidores não esteróides são análogos dos azasteróides, mas com a remoção de um ou mais dos seus anéis esteróides. Temos os derivados dos 4-azasteroides as benzo[f]quinolonas, os derivados dos 6-azasteroides as benzo[c]quinolonas, os derivados dos 10-azasteroides as benzo[c]quinolizinas, este são inibidores competitivos da testosterona (Figura 9). [6, 10, 37]

O trabalho irá focar os inibidores da 5-alfa-redutase esteróides, mais especificamente os compostos 4-azasteróides, a finasterida e a dutasterida (figura 5).

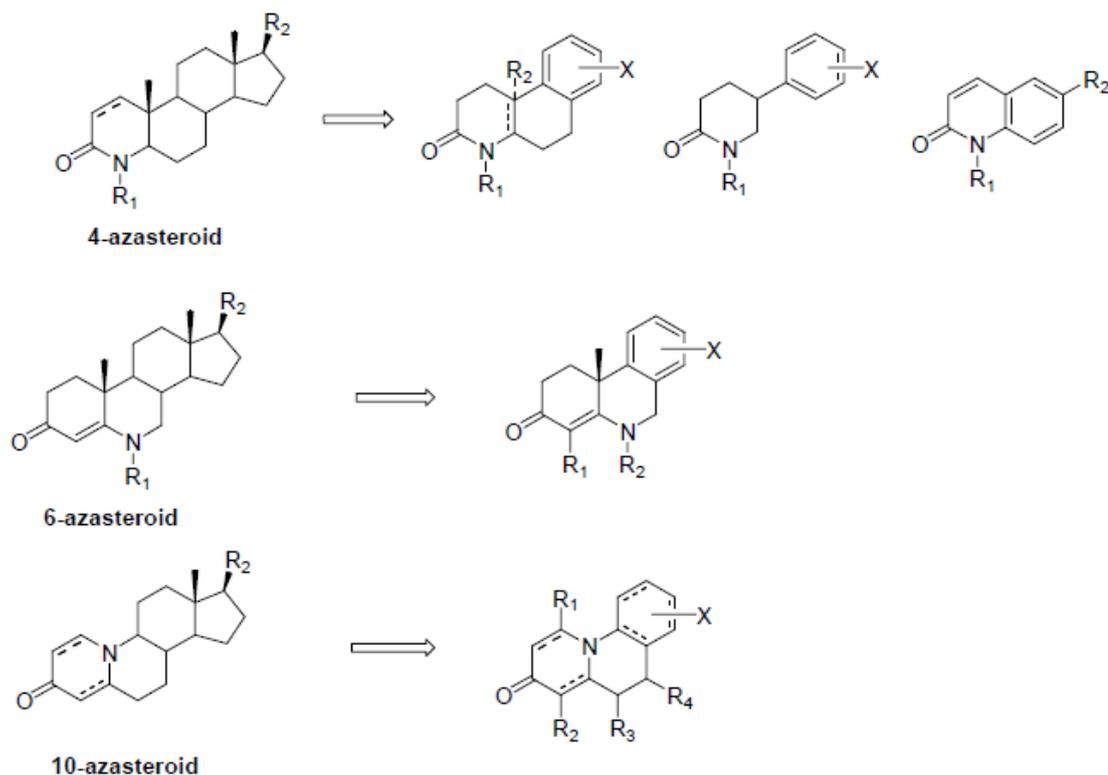


Figura 9: Estruturas de inibidores esteróides (esquerda) e inibidores não esteróides (direita) da 5-alfa-redutase. [36]

### 2.1.1 Finasterida e Dutasterida

A finasterida foi aprovada pela primeira vez em 23 de Julho de 1992, com o nome comercial Proscar® e na dose de 5 mg de finasterida. Encontra-se sobre a forma farmacêutica de comprimidos revestidos por película. [6, 18] (Figura 10). A finasterida foi aprovada para o tratamento e controlo da hiperplasia benigna da próstata e redução do risco de retenção urinária aguda e redução de cirurgia, como resseção transuretral da próstata (processo ao qual é retirada da uretra partes da próstata que a esteja a obstruir o fluxo de urina) e prostatectomia (remoção total ou parcial da próstata, através de cirurgia). [18, 19]



Figura 10: Imagem física do Proscar® e do Avodart®. [20, 22]

A dutasterida foi aprovada pela primeira vez em 31 de Janeiro de 2003, com o nome comercial Avodart<sup>®</sup> e na dose de 0,5 mg de dutasterida. Encontra-se sobre a forma farmacêutica de cápsulas moles de gelatina (Figura 10). A dutasterida foi aprovada para o tratamento dos sintomas de moderados a graves da hiperplasia benigna da próstata e redução dos riscos de retenção urinária aguda e cirurgia. [21]

A finasterida e a dutasterida possuem estruturas químicas semelhantes à excepção da cadeia lateral no carbono 17 (Figura 5). Ambos possuem o mesmo mecanismo de inibição da 5-alfa-redutase. [6, 7, 8, 10]

A finasterida actua como substituto do substrato, testosterona. O NADPH irá fornecer à ligação  $\Delta^1$  (ligação dupla entre  $C_1$  e  $C_2$ ) um anião híbrido,  $H^-$ , que irá ligar ao  $C_2$ , assim a finasterida e o  $NADP^+$  formarão uma ligação covalente entre ambos. Este complexo irá formar uma ligação não-covalente com a 5-alfa-redutase, sendo esta ligação muito estável, que no final acabará por libertar o produto, a dihidrofinasterida (Figura 11). [6]

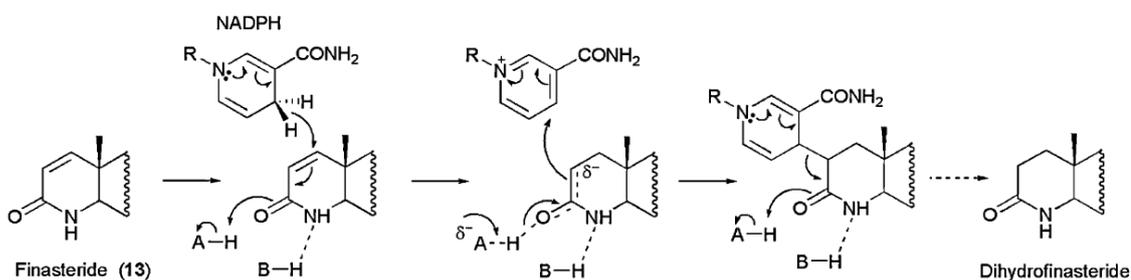


Figura 11: Mecanismos de ação da finasterida sobre o NADPH e a 5-alfa-redutase. [6]

O mecanismo de ação da dutasterida é igual, só o produto final será a dihidrodutasterida.

Para além das semelhanças também apresentam diferenças, como o tempo de semi-vida, a dose diária recomendada e os isómeros da 5-alfa-redutase que exercem a sua função, como mostra a Tabela I. [8]

Tabela 1: Comparação entre a Finasterida e a Dutasterida. [8]

	<b>Finasterida</b>	<b>Dutasterida</b>
Classe molecular	4-Azasteróide	4-Azasteróide
Tempo de semi-vida	6 Horas	5 Semanas
Dose diária recomendada	5,0 mg/dia	0,5 mg/dia
Inibição da 5 alfa-redutase	Tipo 2	Tipo 1 e Tipo 2

Como foi referido na Tabela 1, a finasterida inibe a 5-alfa-redutase tipo 2 e a dutasterida inibe tanto a do tipo 1 como a do tipo 2. Para além disso a dutasterida tem um melhor perfil de inibição e uma maior potência. [8, 10, 17]

### 3. Cancro da Próstata

Todas as células do nosso organismo têm um processo comum de crescimento e manutenção, e quando são danificadas ou envelhecem existem mecanismos de morte celular. Mas quando os mecanismos de morte celular não decorrem da maneira correcta, as células que deveriam morrer crescem e dividem-se formando uma massa de tecido diferente do original. O cancro da próstata pode espalhar-se por todo o organismo através dos vasos sanguíneos e/ou linfático podendo alojar-se em qualquer outro tecido e aí se desenvolver, chamado ou seja ocorrendo metástases. [2, 5]

O cancro da próstata pode levar a sintomas como dificuldade em urinar, necessidade urgente de urinar, urinar muito frequentemente, em especial à noite, dor ou ardor ao urinar, incapacidade de urinar ou dificuldade em iniciar, ejaculação dolorosa e até sangue na urina ou no sémen. [29] Mesmo se não demonstrar sintomas é ainda passível de ser detectado por rastreios, visto que o cancro promove a alteração do tamanho, forma e textura da próstata, e também pode alterar os níveis sanguíneos do antigénio específico da próstata (*prostatespecificantigen*, PSA). [2, 5, 17, 23]

Para avaliação da morfologia da próstata pode-se realizar um exame rectal, em que o médico faz a apalpação da próstata. Outra forma de avaliação morfológica é a biopsia e assim observar directamente as células da próstata. [2, 5, 17, 23]

A avaliação do PSA é mais cómoda de realizar, pois só necessita da colheita de sangue do homem. A PSA é uma proteína expressa pelas células da próstata, que pode se encontrar no sangue em pessoas sem cancro da próstata em concentrações entre 0 e 4 ng/ml [24]. Estes valores alteram-se quando há doença prostática, inflamação ou trauma, o que vai fazer com que a PSA entre na corrente sanguínea. O valor de PSA sanguíneo indica uma probabilidade de ter cancro. Embora homens com valores de PSA sanguíneos próximos de zero possam vir a ter cancro, quando maior a concentração de PSA maior é a probabilidade, como mostra a Tabela 2. [2, 5, 17, 23, 24, 25]

Tabela 2: Risco de detecção de cancro da próstata através de biópsia. [24]

Concentração plasmática de PSA (ng/ml)	Risco de cancro da próstata, avaliado através de biópsia (%)
0,5	6,6
0,6 – 1,0	10,1
1,1 – 2,0	17,0
2,1 – 3,0	23,9
3,1 – 4,0	26,9
4,0 – 10,0	47,0
>10,0	58,2

O cancro da próstata, à semelhança das células normais da próstata, depende de androgénios, mais propriamente da testosterona e da DHT, para a sua manutenção, proliferação e sobrevivência (Figura 12). [8, 9, 12, 11, 26, 27]

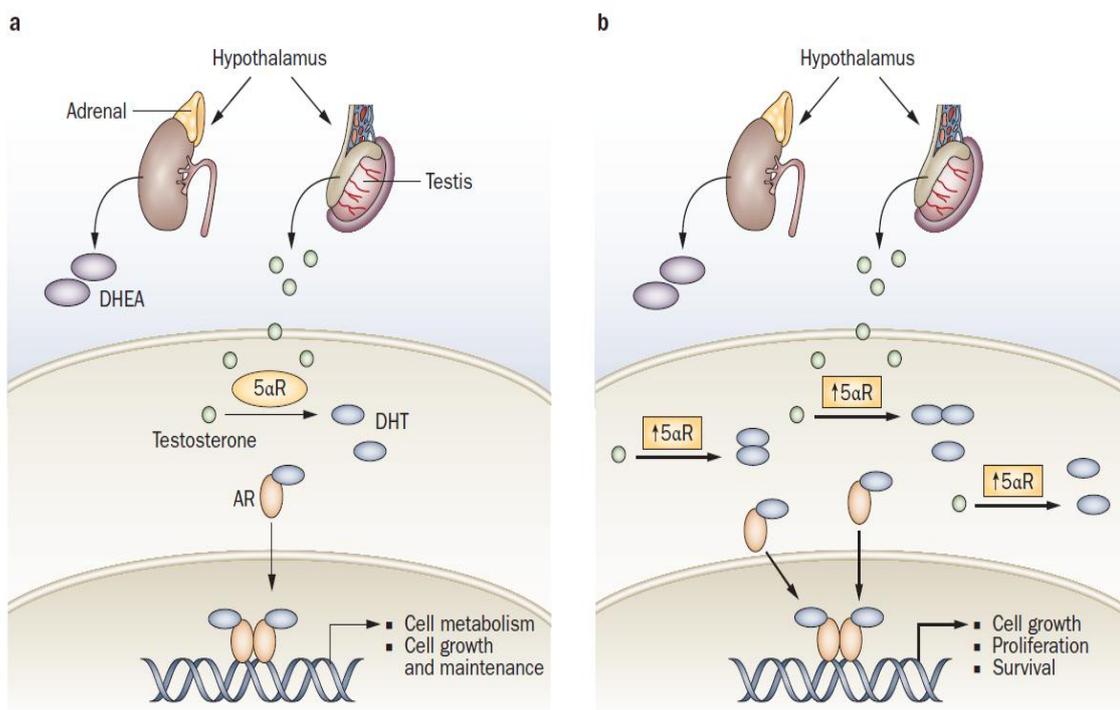


Figura 12: Importância da testosterona e da DHT em células prostáticas não cancerígenas (a) e em células prostáticas cancerígenas (b). Adaptado [11]

Como os androgénios são a chave para a sua sobrevivência, então privar as células cancerígenas será a chave para que elas não sobrevivam. Para isso, as metodologias base envolvem uma castração, química ou física, e a utilização de anti-androgénios, que irão atuar nos receptores dos androgénios e assim reduzir o seu efeito. O uso de antagonistas e análogos *Luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) irão fazer com que os testículos não produzam testosterona, assim é feita a castração química. Por outro lado a castração física é feita por “*orchietomy*” que consiste na remoção de um ou dos dois testículos. Assim haverá uma diminuição de testosterona e sem ela as células cancerígenas não terão DHT necessária para a sua sobrevivência (Figura 13). [11, 12, 28]

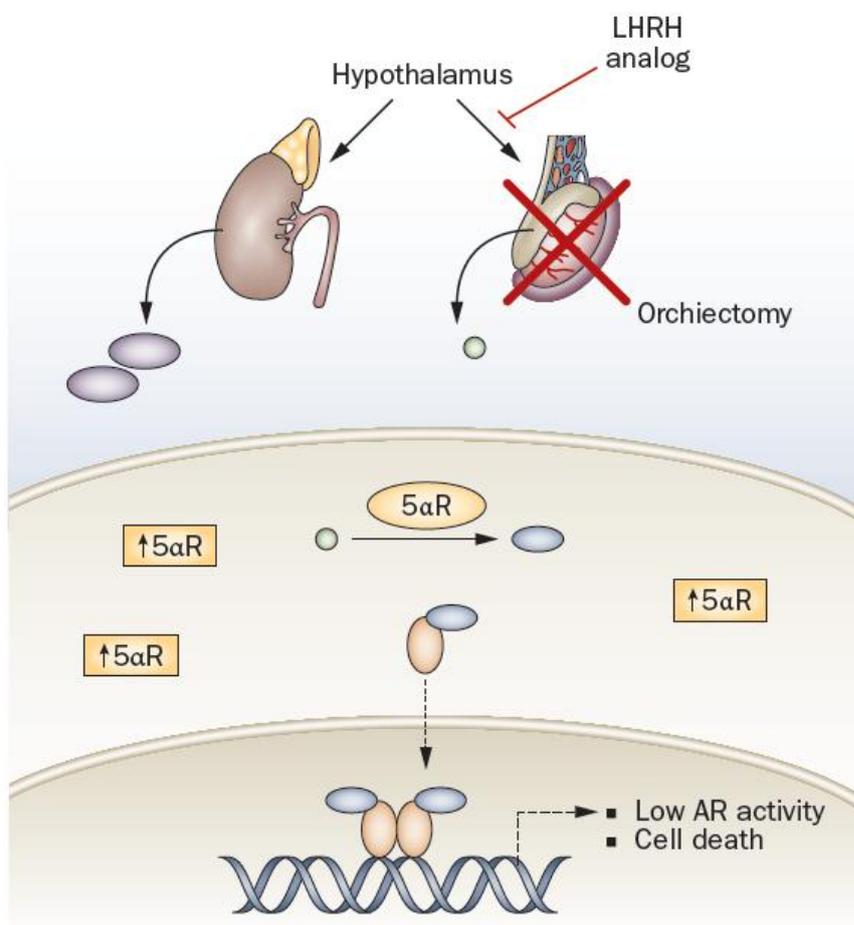


Figura 13: Efeito da diminuição da testosterona nas células do cancro da próstata. Adaptado [11]

Este tipo de intervenção leva a uma privação de testosterona, não só nas células cancerígenas como também em todo o organismo do homem. Levando a uma série de efeitos secundários com diminuição ou ausência de libido, disfunção erétil, encolher dos testículos e pênis, sensibilidade mamária e aumento do seu tecido, osteoporose, anemia,

perda de massa muscular, ganho de peso, fadiga, aumento do colesterol e até mesmo depressão. [28]

Depois de um período de 18 a 30 meses o cancro progride para um *castration-resistant prostate cancer*, isto é, as células cancerígenas adquirem a capacidade de usar os níveis muito baixos de androgénios presentes na circulação. Indo produzir uma enzima que converte dehidroepiandrosterona em testosterona (Figura 14). [11, 27]

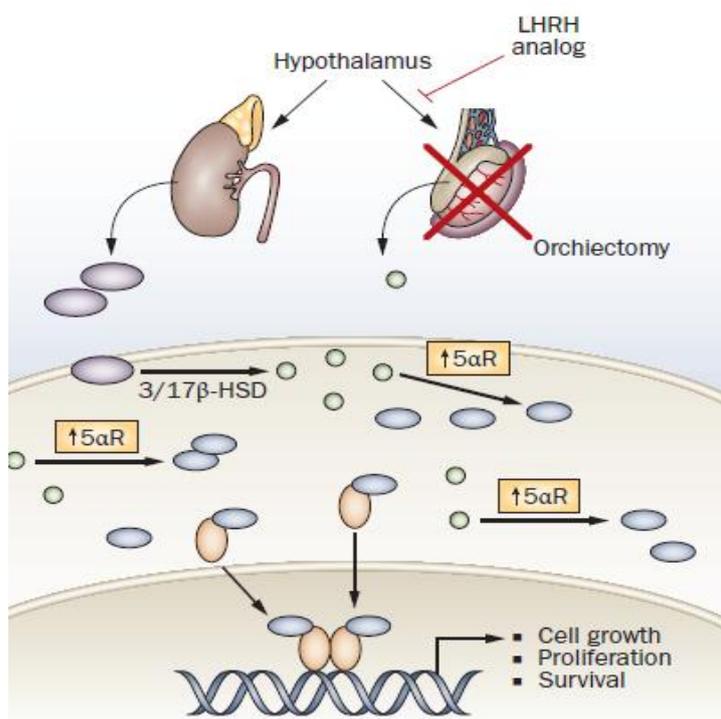


Figura 14: Mecanismos de resistência à castração. Adaptado [11]

Como mostra as Figuras 13 e 14, e como já foi referido nos capítulos 2 e 3, a DHT é o principal responsável pela manutenção, sobrevivência e proliferação do cancro da próstata. Então, diminuir a sua concentração será o objectivo final das terapêuticas utilizadas. As terapêuticas referidas anteriormente, irão diminuir a DHT, diminuindo a testosterona. Contudo também se pode diminuir a dihidrotestosterona sem que se diminua a testosterona, utilizando inibidores da 5-alfa-redutase.

### 3.1 Uso de inibidores 5 alfa-redutase

As isoenzimas 5-alfa-redutase tipo 1 e tipo 2 não tem o mesmo tipo de expressão nas células do cancro da próstata, isto é, a isoenzima do tipo 1 é mais expressa que a do tipo 2, como mostra a Figura 15. [11, 13, 27]

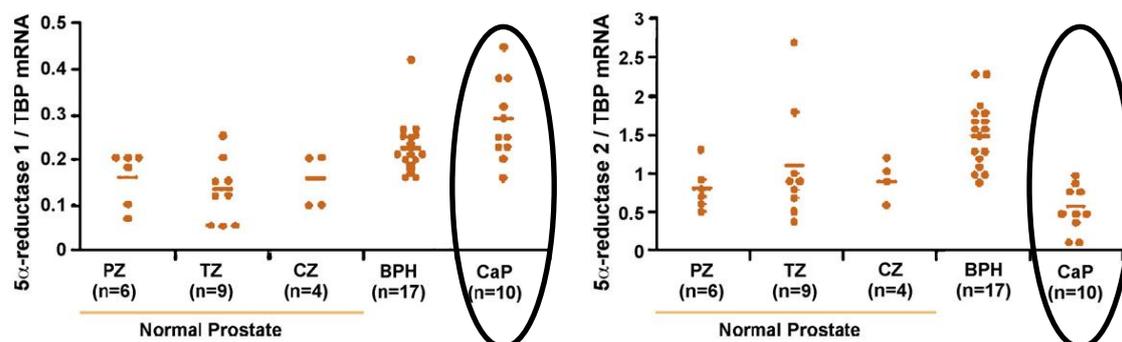


Figura 15: Expressão de mRNA da 5 alfa-redutase tipo 1 e tipo 2. [13]

Sendo assim um inibidor da 5-alfa-redutase tem de ter efeito sobre as duas isoenzimas para poder ter um máximo de acção.

Os ensaios clínicos da finasterida foram principalmente focados na prevenção do cancro da próstata. No ensaio clínico denominado *Prostate Cancer Prevention Trial* [17,30,31] que durou 7 anos, de dupla ocultação e envolvia 10 882 homens, com mais de 55 anos, PSA inferior a 3 ng/ml e com exame de toque rectal normal, verificou-se que nos resultados finais houve uma diminuição de 6% de incidência de cancro da próstata no grupo de finasterida, com uma incidência de 18,4% contra 24,4% no grupo placebo. Sendo assim, o grupo da finasterida tem uma redução de aproximadamente 25% dos casos de cancro da próstata. [17, 30, 31]

Foi encontrado um problema no final do ensaio clínico, houve uma maior incidência de casos mais graves de cancro da próstata, no grupo que recebia a finasterida, em comparação com o grupo placebo. No grupo da finasterida houve 12% de cancros com um valor entre 8 – 10 na escala de Gleason (Anexo B), enquanto no grupo placebo só houve 5%. Esta diferença foi estudada e chegou-se à conclusão que a detecção dos cancros mais graves é mais fácil quanto menor for o volume da próstata. Então como a finasterida diminui o volume da próstata em cerca de 25%, os cancros mais graves são mais facilmente detectados do que nos grupos placebo, onde a próstata tem maior volume. Então fazendo

um ajuste nos volumes de biopsia e com o melhoramento das técnicas de detecção, a diferença de incidência dos cancros mais graves no grupo da finasteria em relação ao grupo placebo tornou-se pouco relevante. [17, 30, 31]

Um estudo denominado *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* [9, 17] foi realizado num ensaio de dupla ocultação, durante 4 anos, em 8231 homens, entre 50 a 75 anos e com PSA entre 2,5 e 10 ng/ml. A população era de risco para o aparecimento do cancro da próstata. No final houve uma diminuição de 5,2% em relação ao grupo placebo, com uma incidência de 19,9% no grupo da dutasterida e 25,1% no grupo placebo. Sendo assim a dutasterida reduziu em 22,8% a incidência de cancro da próstata nesta população. Os tumores com um valor entre 7 e 10 na escala de Gleason são semelhante entre o grupo dutasterida e o grupo placebo, 6,7% e 6,8% respectivamente. [9, 17]

Um outro estudo, de dupla ocultação, realizado em doentes já com cancro da próstata, com idades compreendidas entre 48 e 82 anos, com uma classificação de Gleason entre 5 e 6, foram seguidos por 3 anos e foi-lhes administrado 0,5 mg de dutasterida uma vez por dia. Tendo que no final 62% dos doentes no grupo da dutasterida não apresentavam progressão do cancro, contra 52% no grupo placebo. [32]

Num último estudo, mostrou que a dutasterida faz com que o tempo para que o PSA duplique seja superior, isto é, faz com que o cancro demore a progredir. Ao fim dos 24 meses houve uma incidência de 28% de duplicação de PSA no grupo dutasterida, contra 57% do grupo placebo. [33]

## 4. Conclusão

Como o cancro da próstata tem maior incidência em homens com idades superiores a 50 anos e essa incidência tende a aumentar com o aumento da idade. É de enorme importância, na nossa sociedade que se encontra cada vez mais envelhecida, encontrar métodos que possam melhorar a vida dos homens afectados por esta doença. Para isso a prevenção, o tratamento e o impedir da progressão da doença é algo cada vez mais importante para poder tornar a vida destes homens melhor e mais longa.

Os tratamentos de castração ou até mesmo a própria prostatectomia trazem enormes inconvenientes para estes homens. Os problemas físicos como a impotência e a incontinência urinária são os que mais afectam os homens, pois estes problemas levam a complicações que afectam tanto a sua vida particular como afecta a sua visão de si próprio na sociedade. Assim o cancro da próstata não leva só a problemas físicos, leva também a problemas psicológicos.

Os métodos de castração têm o objectivo de diminuir a testosterona para que haja uma menor activação dos receptores de androgénios, mas diminuir a testosterona terá enormes efeitos secundários a nível do corpo masculino. Então os inibidores da 5-alfa-redutase serão uma mais-valia, pois também reduzem a activação dos receptores de androgénios, mas com a diminuição da DHT e mantendo os níveis de testosterona inalterados.

Os estudos mostraram um importante efeito preventivo da finasterida em pessoas sem factores de risco para o cancro da próstata. A dutasterida também mostrou igual desempenho na prevenção, mas a população alvo do estudo foram pessoas com factores de risco para o aparecimento de cancro da próstata. Para além disso a dutasterida também mostrou em vários estudos que era capaz de evitar a progressão do cancro da próstata no tempo de 24 meses (duração dos estudos).

Os inibidores da 5-alfa-redutase mostraram ser capacidade de prevenção e diminuição da progressão do cancro da próstata. Por outro lado em monoterapia não são capazes de “curar” o cancro da próstata. Mas o seu mecanismo de ação mostra que podem ser um bom alvo de associação, pois mesmo sozinhos não sendo capaz de realizar o tratamento, em conjunto puderam ser um poderoso aliado.

## 5. Bibliografia

1. Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Forman, D., & Auvinen, A. (2010). - Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European Journal of Cancer*, 46 (17), 3040–52.
2. College of American Pathologists (2011). - *Prostate Cancer: Prostate Adenocarcinoma*. Acedido em 22 de Janeiro de 2014 em <http://www.cap.org/apps/docs/reference/myBiopsy/ProstateAdenocarcinoma.pdf>
3. Direção-Geral de Saúde (2013). - *Portugal: Doenças oncológicas em números - 2013*. Acedido em 29 de Janeiro de 2014 em <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-2013.aspx>
4. Seeley, R.R. & Stephens, T.D. & Tale, P. (2011). - *Anatomia & Fisiologia, oitava edição* (1039 – 1040). Lusociência.
5. National Cancer Institute (2012). *What you need to know about Prostate Cancer*. Acedido em 27 de Janeiro de 2014 em <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/prostate/prostate.pdf>
6. Salvador, J. a R., Pinto, R. M. a, & Silvestre, S. M. (2013). - Steroidal 5 -reductase and 17 -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) inhibitors useful in the treatment of prostatic diseases. *TheJournalofSteroidBiochemistryand Molecular Biology*, 137, 199–222.
7. Amaral, C., Varela, C., Correia-da-Silva, *et al.* (2013). - New steroidal 17 $\beta$ -carboxy derivatives present anti-5 -reductase activity and anti-proliferative effects in a human androgen-responsive prostate cancer cell line. *Biochimie*, 95(11), 2097–106.
8. Rittmaster, R. S. (2008). - 5Alpha-Reductase Inhibitors in Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer Risk Reduction. *BestPractice& Research. ClinicalEndocrinology&Metabolism*, 22(2), 389–402.
9. Tindall, D. J., &Rittmaster, R. S. (2008). - The rationale for inhibiting 5alpha-reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. *TheJournalofUrology*, 179(4), 1235–42.
10. Azzouni, F., Godoy, A., Li, Y., &Mohler, J. (2012). - The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Advances in Urology*, 2012, 530121.

11. Nacusi, L. P., & Tindall, D. J. (2011). - Targeting 5 -reductase for prostate cancer prevention and treatment. *Nature Reviews. Urology*, 8(7), 378–84.
12. Sharifi, N., & Auchus, R. J. (2012). - Steroid biosynthesis and prostate cancer. *Steroids*, 77(7), 719–26.
13. Thomas, L. N., Douglas, R. C., Lazier, C. B, *et al.* (2008). - Type I and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *European Urology*, 53(2), 244–52.
14. Liu, J., Kurashiki, K., Shimizu, K., *et al.* (2006). - Structure-activity relationship for inhibition of 5alpha-reductase by triterpenoids isolated from Ganoderma lucidum. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(24), 8654–60.
15. <http://www.google.com/patents/WO1996020713A1?cl=en> acedido em 2 de Fevereiro 2014
16. <http://www.phosphosite.org/proteinAction.do?id=15756&showAllSites=true> acedido em 31 de Janeiro de 2014
17. Sandhu, G. S., Nepple, K. G., Tanagho, Y. S. *et al.* (2013). - Prostate cancer chemoprevention. *Seminars in Oncology*, 40(3), 276–85.
18. Infarmed (2013), *Resumo das características do medicamento: Proscar®*, acedido em 28 de Janeiro de 2014 em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7188&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7188&tipo_doc=rcm)
19. Johns Hopkins. *Transurethral resection of the Prostate (TURP)*. Acedido em 3 de Fevereiro de 2014 em [http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/test\\_procedures/urology/transurethral\\_resection\\_of\\_the\\_prostate\\_turp\\_92,P09349/](http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/test_procedures/urology/transurethral_resection_of_the_prostate_turp_92,P09349/)
20. MedHelp®. *Proscar*. Acedido em 3 de Fevereiro de 2014 em <http://www.medhelp.org/tags/show/5936/proscar>
21. Infarmed (2013), *Resumo das características do medicamento: Avodart®*, acedido em 28 de Janeiro de 2014 em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=34779&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34779&tipo_doc=rcm)
22. <http://drpinna.com/avodart-prevents-prostate-cancer-or-does-it-cause-it-19674> acedido em 3 de Fevereiro 2014
23. Ting, H., Deep, G., Agarwal, C., & Agarwal, R. (2014). - The strategies to control prostate cancer by chemoprevention approaches. *Mutation Research*, 760, 1–15.

24. Angie, M. a. (2010). - Accurate Use of Prostate-Specific Antigen in Determining Risk of Prostate Cancer. *The Journal for NursePractitioners*, 6(3), 177–184.
25. Greene, K. L., Albertsen, P. C., Babaian, R. J., *et al.* (2013). - Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *The Journal of Urology*, 189(1 Suppl), S2–S11.
26. Green, S. M., Mostaghel, E. a, & Nelson, P. S. (2012). - Androgen action and metabolism in prostate cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 360(1-2), 3–13.
27. Azzouni, F., & Mohler, J. (2012). - Role of 5 -reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment. *Urology*, 79(6), 1197–205.
28. American Cancer Society ®. *Hormone (androgen deprivation) therapy for prostate cancer*. Acedido em 5 de Fevereiro de 2014 em <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-treating-hormone-therapy>
29. Prostate cancer Canada. *Signs and Symptoms of Prostate Cancer*. Acedido em 10 de Fevereiro de 2014 em [http://www.prostatecancer.ca/Prostate-Cancer/About-Prostate-Cancer/Signs-and-Symptoms-of-Prostate-Cancer#.Uvksd2J\\_s8c](http://www.prostatecancer.ca/Prostate-Cancer/About-Prostate-Cancer/Signs-and-Symptoms-of-Prostate-Cancer#.Uvksd2J_s8c)
30. Lucia, M. S., Darke, A. K., Goodman, P. J. *et al.* (2008). - Pathologic characteristics of cancers detected in The Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prostate cancer detection and chemoprevention. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 1(3), 167–73.
31. Bass, R., Perry, B., Langenstroer, P., Thrasher, *et al* (2009). - Effects of short-term finasteride on apoptotic factors and androgen receptors in prostate cancer cells. *The Journal of Urology*, 181(2), 615–9; discussion 619–20.
32. Fleshner, N. E., Lucia, M. S., Egerdie, *et al* (2012). - Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 379(9821), 1103–11.
33. Schröder, F., Bangma, C., Angulo, *et al* (2013). - Dutasteride treatment over 2 years delays prostate-specific antigen progression in patients with biochemical failure after radical therapy for prostate cancer: results from the randomised, placebo-controlled Avodart After Radical Therapy for Prostate Canc. *European Urology*, 63(5), 779–8
34. <http://trialx.com/curetalk/2011/07/interpret-your-gleason-grading-score/> acedido em 12 de Fevereiro de 2014
35. <http://www.institutodaprostata.com/Classificao%20de%20GleasonO%20que.html> acedido em 12 de Fevereiro de 2014

36. <http://trialx.com/curetalk/2011/07/interpret-your-gleason-grading-score/> acedido em 12 de Fevereiro 2014
37. Occhiato, E. G., Guarna, A., Danza, G., & Serio, M. (2004). - Selective non-steroidal inhibitors of 5 alpha-reductase type 1. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 88(1), 1–16.

#### **Imagem da capa**

1. Disponível em <http://thetartan.org/2012/9/24/scitech/researcher-speak>, acedido em 9 de Março de 2014.

## Anexo A

Tabela A1: Número de mortos em 35 países da Europa em 2010 por neoplasia maligna da próstata.

<b>País</b>	<b>Número de mortos</b>
Suécia	2398
Dinamarca	1176
Noruega	1043
Estónia	256
Suíça	1421
Lituânia	577
Eslovénia	358
Reino Unido	10729
Portugal	1786
Croácia	723
Letónia	363
Finlândia	845
Holanda	2593
Alemanha	12676
Servia	1071
Áustria	1125
República Checa	1348
Espanha	5875
Itália	7509
Hungria	1209
Irlanda	521
Bulgária	783
Polónia	3940
Chipre	83
Eslováquia	533
Roménia	2007
Macedónia	165
Luxemburgo	38
Ucrânia	3418
Malta	30
Rússia	10251
Arménia	198
Moldávia	200
Israel	380
Geórgia	106
Total	77734

Tabela A2: Número de mortos em 23 países da Europa em 2011 por neoplasia maligna da próstata.

<b>País</b>	<b>Número de mortes</b>
Dinamarca	1228
Noruega	1052
Portugal	1821
Croácia	755
Estónia	223
Finlândia	879
Alemanha	13324
Servia	1099
Holanda	2500
Áustria	1146
Espanha	6034
República Checa	1314
Bulgária	900
Hungria	1198
Polónia	4085
Luxemburgo	49
Chipre	81
Roménia	1978
Malta	36
Bósnia e Herzegovina	308
Ucrânia	3532
Arménia	235
República da Moldavia	166
<b>Total</b>	<b>43943</b>

## Anexo B

### Classificação de Gleason

As células cancerígenas mostram diferentes graus de diferenciação, quando mais diferenciadas são as células menos agressivo é o cancro, mas quanto mais indiferenciado mais agressivo é o cancro (Figura BI). A classificação de Gleason baseia-se na histologia das células cancerígenas. O número 1 encontra células bem diferenciadas e muito semelhantes as células da próstata, com glândulas bem formadas. O número 2 encontra-se mais tecido entre as glândulas. No número 3 as glândulas começam a invadir os tecidos que o rodeiam. No número 4 as glândulas e os tecidos são indiferenciados, mas ainda existem algumas glândulas que se diferenciam. No número 5 as glândulas não são diferenciadas do resto do tecido. [35,36]

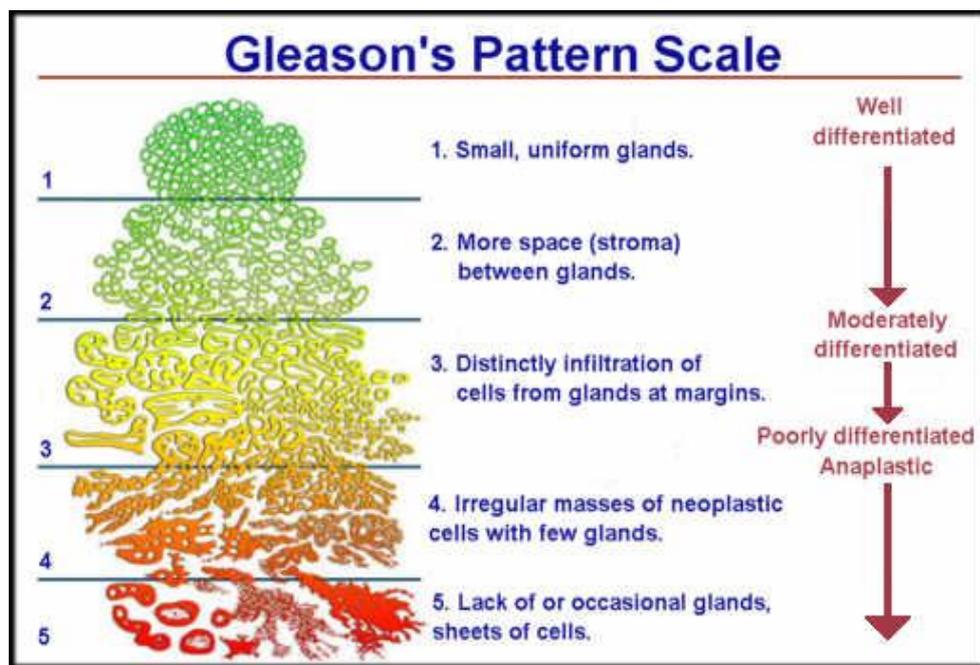


Figura BI: Classificação de Gleason. [34]

A classificação é feita atribuindo um número ao grau de diferenciação celular. Se houver dois tipos de células predominantes soma-se os dois valores. Se só houver um tipo de células cancerígenas soma-se o mesmo valor duas vezes. Sendo assim a classificação é atribuída entre 2 e 10, sendo 2 o menos grave e 10 o mais grave. [35, 36]