



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Implicações da toma crónica da Finasteride para a Alopécia Androgenética no Carcinoma da Próstata

Sara das Neves Bento e Silva

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

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira
Coorientador: Dr.^a Neide Sandra Pereira Alonso

Covilhã, Abril de 2015

Dedicatória

À minha avó, a pessoa que mais admiro neste mundo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Bruno Jorge Alexandre Pereira, e à minha coorientadora, Dr.^a Neide Sandra Pereira Alonso, pela disponibilidade, dedicação, interesse, motivação e profissionalismo inestimáveis.

Aos meus pais pelo apoio e confiança que sempre depositaram em mim.

À minha irmã por estar sempre do meu lado de uma maneira que só ela sabe e por, depois de muito lhe suplicar, me ter revisto a tese.

Aos meus avós por se preocuparem comigo e terem orgulho em mim.

Aos meus tios e tias por serem um pilar na minha vida.

Ao Pedro pela imensa paciência e pelas palavras de conforto nos momentos mais difíceis.

Ao Zé e à Mica pela amizade, por fazerem parte da minha vida e por acreditarem sempre em mim.

À Bia por tornar os meus dias mais divertidos e à Carla por me lembrar de tudo o que tenho que fazer.

À Matildes, ao David, ao Maçã e ao Brasileiro por serem amigos de sempre e para sempre.

Aos meus restantes amigos e familiares pelo apoio necessário nestes últimos meses.

À Dona Nitrogéne e ao Prof. Soeiro porque sem eles nada disto teria sido possível.

Resumo

Introdução: A finasteride é um inibidor da enzima (5-alfa-reductase tipo 2) que sustenta a conversão da testosterona em dihidrotestosterona. A dihidrotestosterona é o androgénio com maior afinidade para os recetores prostáticos e dos folículos capilares. A finasteride, prescrita na dose de 1mg/dia, tem efeitos clínicos comprovados no tratamento da alopecia androgenética masculina - alopecia induzida por androgénios em indivíduos geneticamente predispostos. Não obstante, é sabido que o uso crónico deste fármaco na dose de 5 mg/dia na hiperplasia benigna da próstata tem implicações importantes no diagnóstico e na fisiopatologia do carcinoma da próstata: com a sua toma regular, o valor sérico do marcador tumoral específico da próstata, PSA, é reduzido até 50% do seu valor real; por outro lado, estudos realizados evidenciaram um possível efeito quimiopreventivo no carcinoma da próstata.

Objetivos: Com esta dissertação, pretende-se inferir se a diminuição verificada no PSA ocorre também com a toma da finasteride na dose de 1 mg/dia e até que ponto esta situação poderá comportar um atraso no diagnóstico do carcinoma da próstata, bem como se o possível efeito quimiopreventivo relatado na dose utilizada na hiperplasia benigna da próstata se observa identicamente com a dose utilizada na alopecia androgenética.

Métodos: Na elaboração desta revisão da literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Medscape*, *European Association of Urology*, *Associação Portuguesa de Urologia*, *Best Practice*, *Evidence Based Medicine* e *PubMed*.

Resultados: Foi possível verificar que o PSA diminui na mesma proporção com a toma da dose de 1 mg/dia comparativamente à dose de 5 mg/dia (pelo menos até às 48 semanas de tratamento); apurou-se também que dihidrotestosterona sérica diminui na mesma proporção, tanto na dose utilizada na hiperplasia benigna da próstata como na dose utilizada na alopecia androgenética. No entanto, a mesma diminuição não se verifica nos valores de dihidrotestosterona prostática após seis a oito semanas de tratamento.

Conclusões: Torna-se indispensável a atenção da comunidade médica para a possível existência de CaP em pacientes que tomam finasteride para a alopecia androgenética, caso o valor do PSA não diminua conforme o previsto (cerca de 50%); é também essencial o acompanhamento regular destes pacientes e o ajuste matemático (para o dobro) do nível de PSA, de forma a garantir que nenhum tumor passe despercebido.

O facto de a concentração prostática da dihidrotestosterona não apresentar uma diminuição idêntica com a toma das duas doses de finasteride poderá ser um indício de diferentes magnitudes de atuação e, conseqüentemente, de diferentes desfechos relativamente ao carcinoma da próstata e à sua possível quimioprevenção.

Palavras-chave

Alopecia androgenética; finasteride; PSA; carcinoma da próstata; quimioprevenção.

Abstract

Introduction: Finasteride is an enzyme inhibitor (5- α -reductase type 2) that supports the conversion of testosterone into dihydrotestosterone. Dihydrotestosterone is the androgen with the greatest affinity for prostatic and hair follicles receptors. Finasteride, prescribed at a dose of 1 mg/day, has proven clinical effects in the treatment of male androgenetic alopecia - alopecia induced by androgens in genetically predisposed individuals. However, it is known that chronic use of this drug in the dose of 5 mg/day in benign prostatic hyperplasia has important implications for the diagnosis and physiopathology of prostate cancer: in their regular dose, the serum value of the specific tumor marker prostate, PSA, is reduced to 50% of their real value; on the other hand, studies suggests possible chemopreventive effects in prostate cancer.

Objectives: This dissertation is intended to infer whether the decrease in PSA also occurs with the intake of finasteride at a dose of 1 mg/day and to what extent this may entail a delay in the diagnosis of prostate cancer, as well as a possible chemopreventive effect reported in the dose used for benign prostatic hyperplasia is similarly observed with the dose used for androgenetic alopecia.

Methods: A database search on *Medscape, European Association of Urology, Portuguese Association of Urology, Best Practice, Evidence Based Medicine and PubMed* was performed in the preparation of this literature review.

Results: It was possible to verify that the PSA decreases in proportion with the intake of a dose of 1 mg/day compared to 5 mg/day (at least up to 48 weeks of treatment); it was also found that serum dihydrotestosterone decreases at the same rate in both the dose used in benign prostatic hyperplasia as the dose used in androgenetic alopecia. However, the same decrease is not observed in prostate dihydrotestosterone levels after six to eight weeks of treatment.

Conclusions: Medical community needs to be informed about the possible existence of CaP in patients taking finasteride for androgenetic alopecia if the value of PSA does not decrease as expected (about 50%); it is also essential a regular monitoring of these patients and a mathematical adjustment (to double) of the PSA level in order to ensure that no tumor passes unnoticed.

The fact that dihydrotestosterone prostatic concentration does not show a similar decrease with the intake of the two doses of finasteride could be an indicator of different magnitude of performance resulting in different outcomes relatively to prostate cancer and its possible chemoprevention.

Keywords

Androgenetic alopecia; finasteride; PSA; prostate cancer; chemoprevention.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract.....	vi
Keywords	vii
Androgenetic alopecia; finasteride; PSA; prostate cancer; chemoprevention.....	vii
Lista de Figuras.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
1. Alopecia Androgenética	4
1.1. Definição	4
1.2. Epidemiologia.....	5
1.3. Fisiopatologia	5
1.4. Diagnóstico e Diagnóstico diferencial	7
1.5. Opções terapêuticas.....	7
1.5.1. Minoxidil	8
1.5.2. Finasteride	8
1.5.3. Outros inibidores da 5-AR.....	10
1.5.4. Análogos das prostaglandinas	10
1.5.5. Cirurgia de transplante capilar	10
1.5.6. Outros tratamentos	11
2. Carcinoma da Próstata	12
2.1. Definição	12
2.2. Classificação de Gleason e Agressividade do Carcinoma da Próstata.....	12
2.3. Epidemiologia.....	13
2.4. Fatores de Risco e Prevenção.....	15

2.5. O papel da Testosterona e da DHT no Carcinoma da Próstata.....	16
2.6. Diagnóstico.....	17
2.6.1. Diagnóstico Precoce.....	17
2.6.2. Sintomas.....	17
2.6.3. Toque Retal.....	17
2.6.4. PSA.....	18
2.6.5. Ecografia Prostática Transretal.....	21
2.6.6. Biopsia Prostática Transretal Ecoguiada.....	22
3. Efeito da Finasteride no Carcinoma da Próstata.....	23
3.1. Efeito no nível sérico do PSA.....	23
3.2. Efeito quimiopreventivo.....	24
3.2.1. Prostate Cancer Prevention Trial.....	25
3.2.2. População-alvo da quimioprevenção.....	30
3.2. Efeito na concentração sérica e prostática da DHT.....	31
4. Conclusões e Perspetivas Futuras.....	33
Referências Bibliográficas.....	35

Lista de Figuras

Figura 1 - Escala de Hamilton-Norwood.....	4
Figura 2 - Eixo hipotálamo-hipófise-gónadas	6
Figura 3 - Classificação de Gleason.....	13
Figura 4 - Correlação entre os baixos níveis de PSA (0-4,0 ng/mL) e o risco de CaP	19
Figura 5 - Ilustração do viés de deteção do CaP associado à diminuição do volume prostático	28

Lista de Acrónimos

5-AR: 5-alfa-reductase

AAG: Alopecia Androgenética

AINE: Anti-Inflamatórios Não Esteroides

AR: Recetores Androgénicos (*Androgenic Receptores*)

CaP: Carcinoma da Próstata

COR: Característica de Operação do Recetor

DGS: Direção Geral de Saúde

DHT: Dihidrotestosterona

EGF: Fator de crescimento epidérmico (*Epidermal Growth Factor*)

ERSPC: *European Randomized Study for Prostate Cancer*

EUA: Estados Unidos da América

GnRH: Hormona Libertadora da Gonadotrofina (*Gonadotropin-Releasing Hormone*)

HBP: Hiperplasia Benigna da Próstata

I5-AR: Inibidores da 5-alfa-reductase

IGFs: Fator de crescimento semelhante à insulina (*Insulinlike Growth Factor*)

KGF: Fator de crescimento dos queratinócitos (*Keratinocyte Growth Factor*)

LH: Hormona Luteinizante (*Luteinizing hormone*)

LLLT: Luz laser de baixa frequência (*Low-Level Laser Therapy*)

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCPT: *Prostate Cancer Prevention Trial*

PLESS: *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study*

PSA: Antígeno específico da próstata (*Prostate Specific Antigen*)

SELECT: *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*

SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuais (*Sex Hormone-Binding Globulin*)

TGF: Fator de crescimento e transformação (*Transforming Growth Factor*)

TR: Toque Retal

TRUS: Ecografia Prostática Transretal (*Transrectal Ultrasound*)

Introdução

A alopecia, induzida por androgénios em indivíduos geneticamente predispostos, é classificada como alopecia androgénica (AAG).¹

A dihidrotestosterona (DHT), formada a partir da testosterona pela ação da enzima 5-alfa-reductase (5-AR), é o androgénio específico implicado na fisiopatologia desta doença, bem como na patogénese de outras patologias mediadas por androgénios - carcinoma da próstata (CaP) e hiperplasia benigna da próstata (HBP).²

Este fármaco é um inibidor da enzima que sustenta a conversão periférica da testosterona em DHT (5-AR tipo 2), resultando em reduções rápidas e significativas das concentrações séricas e capilares desta hormona.^{3,4} Deste modo, o fator chave implicado no desenvolvimento desta patologia é interrompido nos pacientes geneticamente predispostos,³ levando a uma melhoria significativa da taxa de crescimento e espessura capilar.⁵

A finasteride, inicialmente na dose de 5 mg/dia para o tratamento da HBP, foi posteriormente comercializada na dose de 1 mg/dia para o tratamento da AAG.^{2,4,6}

Não obstante, é sabido que o uso crónico deste fármaco na dose de 5 mg/dia tem implicações importantes no aparelho genitourinário, como por exemplo a redução do nível do PSA sérico (antígeno específico da próstata - *prostate specific antigen*) até 50%. Segundo a bula deste fármaco, os níveis de PSA devem ser duplicados de forma a compensar tal diminuição.^{4,7}

Além disso, num estudo randomizado duplamente cego, controlado por placebo - PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*) -, a finasteride, na dose de 5 mg/dia, foi associada a um efeito quimiopreventivo do CaP. Os resultados deste estudo, que serão analisados posteriormente com mais detalhe, sugerem que este fármaco pode ter um papel protetor em relação ao desenvolvimento do CaP; os mesmos resultados sugerem, no entanto, que pode igualmente favorecer o desenvolvimento de tumores mais agressivos.⁸

Se a dose de 1 mg de finasteride, usada no tratamento da AAG, tem ou não efeitos semelhantes ao que acima se reportou, é um aspeto controverso e que será discutido pormenorizadamente no decorrer deste trabalho.

Posto isto, os principais objetivos desta revisão da literatura são:

- a) Rever as principais características epidemiológicas, fisiopatológicas, diagnósticas e terapêuticas da AAG;
- b) Recordar a classificação, a epidemiologia, os fatores de risco, o papel da testosterona e da DHT e os métodos de diagnóstico em relação ao CaP;
- c) Esclarecer se o PSA realmente diminui na mesma proporção com as diferentes doses de finasteride (para a HBP e AAG);
- d) Confrontar as discrepâncias dos resultados obtidos no PCPT;

- e) Verificar se existe ou não uma redução da DHT aquando da realização desta terapêutica, e se esta ocorre na mesma proporção com as duas doses de finasteride;
- f) Tentar perceber até que ponto a diminuição do PSA observada com a toma da dose 1 mg/dia se reflete no diagnóstico do CaP;
- g) Tentar aferir o possível efeito quimiopreventivo da finasteride na dose de 1 mg/dia no CaP.

Metodologia

Na elaboração desta revisão da literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: *Medscape*, *European Association of Urology*, *Associação Portuguesa de Urologia*, *Best Practice*, *Evidence Based Medicine* e *PubMed*. Com este propósito foram utilizadas as seguintes palavras: “androgenetic alopecia”, “finasteride”, “prostate cancer”, “prostate-specific antigen” “Prostate Cancer Prevention Trial”, “chemoprevention”. Foram também consultados livros, os quais foram devidamente referenciados na Bibliografia.

A pesquisa foi realizada entre 1 de Setembro e 20 de Dezembro de 2014. Não se fez restrição da data de publicação dos artigos, mas estes foram selecionados tendo preferência pela sua atualidade. Houve restrição do idioma para português, espanhol e inglês.

1. Alopecia Androgénica

1.1. Definição

A AAG pode afetar tanto homens (70%) como mulheres (30%).⁹ É considerada o tipo mais comum de calvície,⁷ iniciando-se na puberdade¹⁰ e aumentando gradualmente com a idade.

Pensa-se que o seu desenvolvimento, assim como as suas características - idade de início, taxa de progressão, gravidade global e o padrão de perda de cabelo⁵ - sejam determinados geneticamente e estejam dependentes da ação de hormonas androgénicas.¹¹

No homem, a perda de cabelo segue um padrão típico: começa com uma rarefação biparietal simétrica na linha frontal, produzindo uma forma de M característica e estendendo-se, de forma difusa, para o vértex do couro cabeludo, levando eventualmente a uma perda completa do cabelo nesta região.^{4,11} Na forma mais grave de AAG, a rarefação capilar aumenta e, com o decorrer do tempo, dá-se uma confluência das áreas frontais com o vértex - o cabelo persiste apenas em faixa periférica nas áreas temporoparietais e occipital.⁴

De forma a auxiliar a descrição, classificação, diagnóstico e monitorização desta patologia no homem, foi criada uma escala de classificação, a Escala de Hamilton-Norwood (Figura 1).⁴ Esta escala divide a perda capilar em sete tipos, cada um deles corresponde a uma etapa diferente do desenvolvimento da AAG.¹²

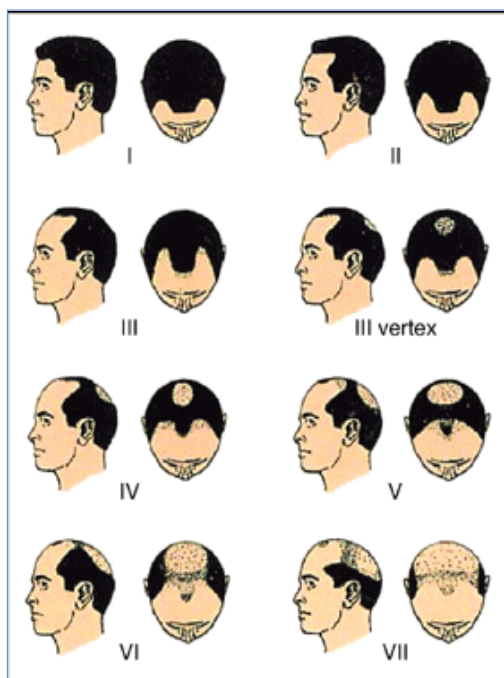


Figura 1 - Escala de Hamilton-Norwood. Tipo I: linha capilar normal ou com regressão biparietal mínima; Tipo II: agravamento do tipo I; Tipo III e Tipo III vértex: regressão frontoparietal e início da perda capilar no vértex; Tipo IV-VI: extensão do tipo III - agravamento progressivo; Tipo VII: padrão mais grave da perda de cabelo, com confluência das áreas de calvície; cabelos preservados apenas nas regiões temporoparietal e occipital.^{4,12}

1.2. Epidemiologia

A prevalência da AAG pode variar entre os 40 e 98%, dependendo das definições do estudo em causa.¹³ Apesar desta discrepância, não deixa de ser considerada o tipo mais comum de calvície em todo o mundo.⁷

No sexo masculino, tem início, geralmente, entre os 20 e 25 anos, sendo que a prevalência e gravidade da patologia aumentam com o avançar da idade.^{4,7} Como a AAG é dependente da ação androgénica, não é observada em crianças pré-púberes.⁴

Em geral, 30% dos caucasianos já sofrem desta patologia aos 30 anos, 50% aos 50 anos e 80% aos 70 anos. A incidência mundial varia entre os diferentes grupos raciais, com maior incidência nos caucasianos, seguidos pelos asiáticos, afro-americanos, nativos americanos e esquimós. Além disso, a extensão da perda capilar é muitas vezes maior nos homens caucasianos quando em comparação com os homens das raças mencionadas anteriormente.⁴

1.3. Fisiopatologia

As hormonas sexuais masculinas são denominadas androgénios. Estas hormonas são responsáveis por vários processos biológicos e/ou patológicos ocorridos durante a vida do homem: durante a embriogénese, estão associados ao desenvolvimento normal do pénis, escroto, testículos e glândulas sexuais acessórias; durante a puberdade, estão envolvidos no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários; e, na idade adulta, parecem promover a HBP o CaP e a AAG.¹⁴⁻¹⁷

A síntese androgénica é regulada pelo eixo hipotálamo - hipófise - gónadas (Figura 2), onde a hormona libertadora da gonadotrofina (GnRH - *Gonadotropin-Releasing Hormone*) - libertada pelo Hipotálamo -, estimula a secreção da Hormona Luteinizante (LH - *Luteinizing hormone*) pela Adeno-Hipófise, a qual posteriormente estimula as células de Leydig, no testículo, a induzirem a síntese de Testosterona. Todo este processo é regulado por *feedback* negativo de forma a prevenir a libertação da GnRH quando os níveis de testosterona estão elevados.^{15,16,18}

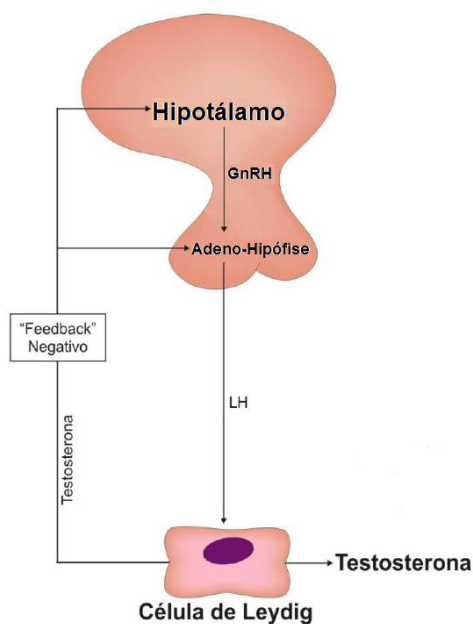


Figura 2 - Eixo hipotálamo-hipófise-gónadas.¹⁵

Cerca de 90-95% dos androgénios são produzidos pelas células de Leydig e os restantes pelas glândulas suprarrenais - os mais importantes são a testosterona, a DHT e a androstenediona. Destas três hormonas, a testosterona é sintetizada em maior concentração - principal androgénio testicular.^{7,15,16}

Depois de libertada, a testosterona passa para a circulação sistémica, quer ligada à albumina ou à globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG - *Sex Hormone-Binding Globulin* [80%]), quer na sua forma livre, de modo a alcançar os seus órgãos alvo e a exercer os seus efeitos.¹⁵ É aqui que, catalisada pela enzima 5-AR, se dá a conversão de cerca de 4-8% da testosterona circulante em DHT - o seu metabolito mais ativo.¹⁴⁻¹⁷

Esta hormona tem um papel preponderante na etiologia da AAG.⁷ Verificou-se que esta patologia não se desenvolve em homens sem evidência de testosterona circulante ou com deficiência genética da enzima 5-AR.¹⁹

Sabe-se que os folículos pilosos são sensíveis à ação da DHT.⁷ Esta hormona liga-se e ativa os Recetores Androgénicos (*Androgenic Receptors* - AR) existentes nos folículos pilosos do couro cabeludo,⁵ levando à alteração da dinâmica dos ciclos capilares - folículos pré-programados do couro cabeludo passam progressivamente e ciclicamente da fase de crescimento (anagénesis) para a fase de repouso (telogénese).¹

Nesta condição, em cada novo ciclo há uma diminuição progressiva da duração da anagénesis e, em contrapartida, há um aumento gradual da duração da telogénese. Uma vez que é a duração da fase de crescimento que determina o comprimento capilar, um novo ciclo é sinónimo de um cabelo menor em relação ao anterior.¹ Pode dizer-se, então, que os folículos

do couro cabeludo sofrem um processo de encurtamento dos ciclos de crescimento, associado ao afinamento da haste capilar¹¹ - atrofia e miniaturização progressiva do folículo.²⁰

Com o passar do tempo, a anagénesse é tão curta que impossibilita que o cabelo atinja a superfície da pele, visualizando-se apenas o óstio folicular que define o local do folículo piloso. Assim sendo, na AAG, o cabelo torna-se cada vez mais fino e cresce cada vez mais lentamente até parar definitivamente de crescer. Dá-se então uma redução visível do número de cabelos,¹ fazendo com que o couro cabeludo esteja mais exposto e perceptível.

A sensibilidade aos androgénios varia nas diferentes regiões do couro cabeludo, existindo uma discrepância em relação à quantidade de 5-AR e, por conseguinte, à quantidade de DHT presentes. Os folículos pilosos frontais e do vértex contam com uma maior prevalência desta enzima, fazendo com que exista o padrão capilar típico na AAG abordado anteriormente⁵ - regressão progressiva da linha frontoparietal de implantação do cabelo¹⁰ (as tão famosas “entradas”²⁰) e rarefação capilar do vértex do couro cabeludo.¹ Já os folículos occipitais carecem de 5-AR, mostrando pouca ou nenhuma resposta aos androgénios.⁵

Apesar de não existirem consequências diretas na saúde física, estudos demonstraram que a perda de cabelo pode interferir na qualidade de vida dos indivíduos,¹¹ tendo importantes repercussões psicológicas e sociais nos pacientes afetados por esta condição.⁷

1.4. Diagnóstico e Diagnóstico diferencial

No homem, o diagnóstico de AAG é relativamente fácil e baseia-se, geralmente, na história clínica e no exame físico. O exame físico passa tanto pela inspeção minuciosa do cabelo e do couro cabeludo, sendo que nesta patologia se observa uma rarefação capilar não cicatricial com a distribuição típica já mencionada.^{4,7,19}

A AAG faz diagnóstico diferencial com o eflúvio telógeno, a alopecia *areata* de padrão difuso e as alopecias cicatriciais. No estabelecimento desta diferenciação, são de extrema importância a história clínica; o exame físico - quer na inspeção do cabelo, couro cabeludo, pelos faciais e corporais, como das unhas; os exames laboratoriais; e a biopsia do couro cabeludo.^{4,7,19}

1.5. Opções terapêuticas

O tratamento da AAG tem por base fármacos de uso tópico ou sistémico - combinados ou usados individualmente.¹ O minoxidil (fármaco tópico mais utilizado), os inibidores da 5-AR (i5-AR) - a finasteride (inibidor da 5-AR tipo 2) e a dutasteride (inibidor da 5-AR tipo 1 e 2) - e a cirurgia são algumas das opções a ter em conta.^{1,9}

Atualmente, apenas o minoxidil e a finasteride na dose de 1 mg/dia estão aprovados especificamente para o tratamento farmacológico desta patologia.^{1,9}

1.5.1. Minoxidil

O minoxidil foi inicialmente introduzido como um fármaco oral para o tratamento da hipertensão arterial, devido às suas propriedades vasodilatadoras periféricas. A possibilidade de ser utilizado no tratamento da AAG surgiu quando se constatou que a sua administração tinha como efeito colateral a hipertricose.^{1,9,19} O mecanismo de ação pelo qual este fenómeno ocorre ainda é desconhecido, no entanto sabe-se que há um aumento do suprimento sanguíneo aos folículos pilosos,²¹ prolongando a fase anagénica do ciclo capilar, invertendo o fenómeno de miniaturização característico da AAG.^{1,9,19} Esta descoberta fez com que o minoxidil fosse o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da AAG.¹⁹

Disponível em solução (com propileno glicol) - na concentração de 2% (aprovada em 1988) ou 5% (aprovada em 1997) -, é o fármaco mais utilizado para aplicação tópica em homens acima dos 18 anos.^{1,7,9,19} Estudos realizados apontam a solução de 5% como mais eficaz no tratamento da AAG,¹⁹ não havendo evidências que justifiquem a utilização de concentrações mais elevadas.⁷

O tratamento com minoxidil converte os cabelos parcialmente miniaturizados em cabelos terminais e produz, pelo menos, uma normalização parcial da morfologia do folículo piloso.¹⁹ Para que os resultados sejam visíveis, recomenda-se a aplicação de 1 mL de solução duas vezes por dia, durante pelo menos 6 meses. No entanto, o seu efeito terapêutico é apenas temporário e, após a sua descontinuação, o cabelo retorna à sua aparência inicial. Recomenda-se então que o tratamento seja realizado por tempo indefinido.^{1,7,9}

Vários estudos foram realizados de forma a estabelecer a eficácia do tratamento da AAG masculina com o Minoxidil. Os resultados evidenciaram um aumento da contagem de cabelos nos pacientes tratados com este fármaco. A alteração média variou entre 5,4 cabelos/cm² e 29,9 cabelos/cm² (11,0-54,8%) em 4-6 meses de tratamento e entre 15,5 cabelos/cm² e 83,3 cabelos/cm² (14,8-248,5%) em 12 meses.¹⁹

Aquando da prescrição do fármaco, deve-se alertar o paciente para um possível aumento da queda de cabelo nas 8 primeiras semanas de aplicação.⁷ Este efeito é transitório, e apenas indica que o fármaco está a estimular os folículos que se encontram na fase telogénica a reentrarem na fase anagénica do ciclo capilar.¹⁹

O efeito colateral mais comum é a hipertricose, observando-se principalmente na concentração de 5%, geralmente devido a uma má aplicação do fármaco e raramente devido a absorção sistémica. A dermatite de contacto alérgica e irritativa poderão também ocorrer - mais comum com a solução de 5% devido ao teor aumentado de propilenoglicol.^{1,7,9,19}

1.5.2. Finasteride

A finasteride é amplamente prescrita, sendo considerada um dos tratamentos mais utilizados em todo o mundo para amenizar ou, pelo menos, retardar esta patologia.¹

Este fármaco, inicialmente introduzido numa dose de 5 mg para o tratamento da HBP (desde 1992 nos EUA - Estados Unidos da América), foi posteriormente comercializado na dose de 1 mg para o tratamento da AAG (desde 1997 nos EUA).^{2,4,6}

Com o intuito de se estabelecer a dose ideal a ser utilizada na AAG, foi realizado um ensaio clínico que comparou a eficácia terapêutica das doses de 0,01 mg, 0,2 mg, 1 mg e 5 mg. Os resultados obtidos sugeriram que a finasteride, na dose de 1 mg, tem eficácia semelhante à dose de 5 mg (no aumento da contagem de cabelos); no entanto, em relação às doses mais baixas (0,2 e 0,01 mg), apresenta eficácia superior.²

A finasteride é um inibidor oral, ativo, competitivo e específico da 5-AR tipo 2^{2,3} que, quando se liga a esta isoenzima, forma um complexo enzimático estável.³ Duas isoenzimas distintas podem ser encontradas nos seres humanos: tipo 1 e tipo 2. Cada uma delas é expressa diferencialmente nos tecidos e nos diferentes estádios do desenvolvimento.^{2,3,5}

Nos seres humanos, a 5-AR tipo 1 é predominantemente encontrada nas glândulas sebáceas (incluindo as do couro cabeludo) e no fígado. Esta isoenzima é responsável por, aproximadamente, um terço da DHT circulante. A 5-AR tipo 2 encontra-se principalmente na próstata, vesículas seminais, epidídimo, folículos pilosos do couro cabeludo, barba e região peitoral, bem como no fígado, sendo responsável por dois terços da circulação de DHT.^{2,3,5}

A inibição da 5-AR tipo 2 pela finasteride bloqueia a conversão periférica da testosterona em DHT, resultando em reduções rápidas e significativas das concentrações séricas e teciduais desta hormona - supressão entre 60 a 70% no espaço de 24 horas após a toma oral de um comprimido.^{3,4}

Desta forma, já que os homens com AAG contêm quantidades aumentadas de DHT em comparação com o couro cabeludo de homens sem esta patologia, a administração de finasteride fará com que a concentração sérica e capilar desta hormona diminua. Interrompendo-se o fator chave no desenvolvimento desta patologia nos pacientes geneticamente predispostos.³

Vários ensaios clínicos demonstraram um aumento do número de cabelos nos pacientes sob tratamento com finasteride em comparação com os que tomaram placebo.¹⁹ Constatou-se também um aumento da proporção de cabelos em fase anagénica, de que resulta uma maior cobertura do couro cabeludo através do aumento da taxa de crescimento e da espessura capilar.⁵

Em termos analíticos e em comparação com o placebo, a alteração média na contagem total de cabelos foi a seguinte: 7,0 cabelos/cm² (3,3%) na região frontoparietal e 13,5 cabelos/cm² (7,3%) no vértex em 6 meses; entre 7,2 cabelos/cm² (3,6%) e 36,1 cabelos/cm² (29,1%) para o vértex e entre 9,3 cabelos/cm² (4,9%) e 9,6 cabelos/cm² (4,6%) na região frontoparietal em 12 meses; 13,0 cabelos/cm² (6,2%) em 24 meses; 8,5% em 36 meses; 7,2% em 48 meses; e 7,5 cabelos/cm² (4,3%) em 60 meses.¹⁹

Para que as mudanças observadas durante o processo da doença não se tornem permanentes, é crucial que se inicie o tratamento o mais cedo possível.⁵ Geralmente são necessários mais de 3 meses para que uma melhoria seja visível³, embora alguns pacientes não apresentem resultados evidentes até aos 12 meses. Se o tratamento for bem-sucedido, é necessário que seja mantido a longo prazo (diariamente) de forma a manter a sua eficácia¹⁹, já que a perda capilar regressa caso o fármaco seja interrompido - com a DHT a retornar aos níveis de pré-tratamento.⁴

Geralmente, a terapêutica é bem tolerada e o perfil de reações adversas é comparável ao do placebo. No entanto, existe uma exceção: os efeitos adversos ligados à componente sexual são relatados mais frequentemente - diminuição da libido (1,8% vs 1,3%), disfunção erétil (1,3% vs 0,7%), distúrbios ejaculatórios (1,2% vs 0,7%) e ginecomastia. Estes efeitos, na maioria das vezes, diminuem ou desaparecem com a descontinuação do tratamento.^{4,7}

1.5.3. Outros inibidores da 5-AR

Atualmente estão a ser realizados estudos clínicos com outros inibidores da 5-AR. Destaca-se a dutasteride, utilizada também no tratamento da HBP, que representa a segunda geração de inibidores da 5-AR. Este fármaco inibe as insoenzimas tipo 1 e tipo 2 da 5-AR e, segundo alguns estudos, é 100 vezes mais potente na inibição da 5-AR tipo 1 e 3 vezes mais potente na inibição da 5-AR tipo 2 do que a finasteride.^{1,22}

Importa referir que o aumento da contagem total de cabelos com a finasteride na dose de 5 mg/dia foi significativamente maior do que com a dutasteride na dose de 2,5 mg/dia (14,8 cabelos/cm² (8,4%) *versus* 21,5 cabelos/cm² (11,3%). É ainda relevante destacar que a dose mais eficaz de dutasteride (2,5 mg) é 5 vezes mais elevada do que a utilizada no tratamento da HBP (0,5mg). Mais pesquisas são necessárias de forma a comparar a eficácia da dutasteride na dose de 0,5mg/dia em relação à finasteride na dose de 1 mg/dia. Assim sendo, não há dados que apoiem a utilização da dutasteride em detrimento da finasteride.¹⁹

1.5.4. Análogos das prostaglandinas

Os análogos das prostaglandinas, latanoprost e bimatoprost, são utilizados no tratamento da hipertensão ocular e glaucoma. Um efeito colateral, observado durante a utilização destes fármacos, foi o aumento do comprimento e espessura das sobrancelhas. Este fenómeno tem sido investigado em vários estudos de pequena escala de forma a esclarecer os seus possíveis efeitos na AAG, tendo alguns deles concluído que podem ser úteis na estimulação dos folículos pilosos, com consequente redução da perda de cabelo.^{9,23}

1.5.5. Cirurgia de transplante capilar

Em alguns casos de AAG o transplante capilar pode ser considerado. Para que este procedimento possa ser realizado, o paciente tem que apresentar uma densidade capilar suficiente na área doadora, normalmente a área occipital.⁹ As unidades foliculares são então

retiradas da área occipital, mais resistente aos efeitos androgénicos, sendo, de seguida, transferidas para as áreas de maior rarefação capilar - frontoparietais.¹

Um ensaio clínico demonstrou que cerca de 67% dos pacientes submetidos a transplante capilar apresenta melhoria da calvície; evidenciou também que a toma de finasteride 1 mg/dia aumentou o sucesso do transplante capilar para 94%.¹⁹ Assim sendo, aconselha-se o uso concomitante de finasteride e/ou minoxidil tópico aquando e após o transplante capilar, de forma a ampliar o êxito da cirurgia e a estabilizar a progressão da AAG.^{5,19}

As complicações deste procedimento, apesar de extremamente raras, incluem: infeção, cicatrizes à volta dos enxertos, crescimento reduzido dos cabelos transplantados, dor persistente no couro cabeludo, formação de queloides e eflúvio telógeno.²⁴

1.5.6. Outros tratamentos

Além das opções farmacológicas e cirúrgicas mencionadas anteriormente, o paciente com AAG é confrontado constantemente com um painel confuso de produtos que afirmam ser eficientes na cura desta patologia. Embora as investigações científicas sejam raras na maioria dos casos, o paciente é atraído pela publicidade, boatos e opiniões partilhadas por outros pacientes.¹⁹

Muitos dos produtos comercializados contêm misturas de vários componentes - ervas, vitaminas, aminoácidos, minerais, entre outros.^{1,9} Uma das ervas mais utilizadas é a Saw Palmetto (*Serenoa repens*), que parece exercer uma atividade anti-androgénica. Outras substâncias que podem ser incluídas nestes produtos são a biotina, a cafeína, a melatonina, complexos de cobre, e vários compostos patenteados com diversas formas de ação.⁹ Apesar de não existirem dados que comprovem a sua eficácia na promoção do crescimento capilar,⁹ há quem defenda que podem ser utilizados como terapia de suporte associada aos fármacos aprovados para o tratamento da AAG.¹

Mais recentemente tem sido sugerida a utilização tópica do antifúngico cetoconazol (sob a forma de champô a 2%) em conjugação com outros tratamentos para a AAG. Este fármaco é eficaz no tratamento da dermatite seborreica, que frequentemente se manifesta com a AAG, agravando a sua sintomatologia. Mais estudos terão que ser realizados para comprovar esta hipótese.^{9,19}

Outra opção terapêutica, que se tem tornado muito popular nos últimos anos, é o tratamento com luz laser de baixa frequência (LLLT - *Low-Level Laser Therapy*) - comprimentos de onda na faixa 500-1100nm do espectro eletromagnético.²⁵ Apesar de existirem evidências que comprovem que a luz laser pode provocar a estimulação dos folículos pilosos, o mecanismo pelo qual este fenómeno ocorre ainda é incerto. São necessários mais ensaios clínicos de forma a comprovar a eficácia deste tratamento.⁹

2. Carcinoma da Próstata

2.1. Definição

O cancro da próstata pode ser constituído por diferentes tipos celulares. No entanto, o tipo histológico mais frequentemente encontrado é o adenocarcinoma. Os demais tipos histológicos são raros (menos de 1% dos casos), podendo tratar-se geralmente de um carcinoma de pequenas células ou de um sarcoma.⁸

2.2. Classificação de Gleason e Agressividade do Carcinoma da Próstata

Os tumores da próstata apresentam diferentes graus de agressividade - o tumor será tanto menos agressivo quanto mais diferenciado; da mesma forma, quanto menos diferenciado, mais agressivo será o comportamento do tumor e mais rápida e grave será a sua evolução. A diferença de comportamento do tumor pode manifestar-se quer através de uma maior tendência para a invasão e crescimento local, quer através de uma maior tendência para a metastização (mais frequentemente óssea).⁸

Assim, para a definição da agressividade tumoral, é de capital importância, com as conseqüentes implicações na abordagem terapêutica, a classificação do grau de diferenciação histopatológica do tumor.²⁶ Para esse efeito, desde os anos 60/70 do século XX que o sistema mais frequentemente utilizado é o sistema de Classificação de Gleason - o indicador mais fiável do potencial que um determinado tumor da próstata apresenta para crescer e se disseminar.⁸

Este sistema descreve padrões de crescimento tumoral, do grau 1 ao grau 5. O grau 1 diz respeito ao padrão de crescimento menos agressivo, em que as células tumorais são idênticas às da próstata, logo mais diferenciadas; o grau 5 corresponde a um padrão muito mais agressivo, em que as células apresentam características celulares já muito distintas das células prostáticas normais (Figura 3).^{8,26-28} De forma a alcançar a classificação final - o *score* de Gleason -,⁸ os dois padrões histopatológicos mais comuns são somados e obtém-se, deste modo, uma pontuação de 2 (melhor prognóstico) a 10 (pior prognóstico).

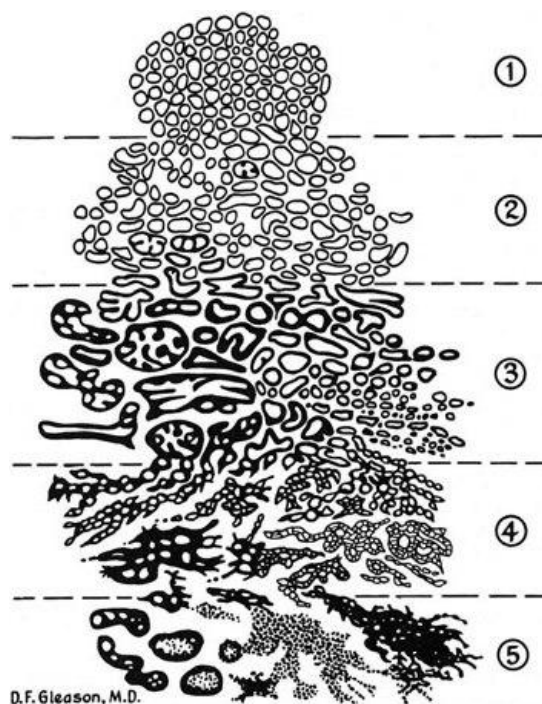


Figura 3 - Classificação de Gleason. Os diferentes graus (1-5) estão associados a diferentes padrões histopatológicos. Grau 1: glândulas pequenas e uniformes; Grau 2: aumento do estroma entre as glândulas; Grau 3: infiltração marginal de células glandulares; Grau 4: presença de massas irregulares de células neoplásicas com poucas glândulas reconhecíveis; Grau 5: inexistência de glândulas reconhecíveis.^{27,28}

Normalmente, estes dois componentes são expressos por uma ordem estabelecida: o padrão histológico mais comum ou predominante é mencionado em primeiro lugar (primário), enquanto o segundo mais frequente é mencionado logo depois, em segundo lugar (secundário).^{26,29} Exemplificando: nos relatórios dos exames histológicos das biopsias da próstata pode ser mencionado um Gleason de *score* 8, que pode resultar da soma de dois graus 4 (4+4), ou da soma 3+5 ou 5+3, sendo o último de pior prognóstico, já que o padrão mais agressivo surge em primeiro lugar (predominante).^{8,26}

Como mencionado anteriormente, o *score* de Gleason varia entre 2 e 10 - os *scores* entre 2 (1+1) e 6 (3+3) são designados de “bem diferenciados” e têm um melhor prognóstico do que os tipos mais agressivos. Importa referir que, na prática clínica, não são reportados *scores* abaixo de 6. O *score* 7 é um *score* intermédio, correspondendo aos tumores “moderadamente indiferenciados”, cujas características de agressividade são intermédias e se situam entre os bem diferenciados e os indiferenciados. Os *scores* entre 8 e 10 traduzem os tumores mais agressivos, indiferenciados - nestes casos, há maior probabilidade de o tumor se comportar de uma forma localmente agressiva e/ou metastizar mais precocemente.⁸

2.3. Epidemiologia

A doença oncológica constitui um dos principais problemas de Saúde Pública na Europa e em todo o Mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o número absoluto de doentes

com CaP tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos, facto que se atribui, sobretudo, ao aumento da esperança média de vida e à evolução dos meios de diagnóstico, com a consequente possibilidade de diagnósticos mais precoces e mais fidedignos, apesar de um possível aumento efetivo da doença.³⁰

A idade média do diagnóstico do CaP é de 65 anos, pelo que raramente é diagnosticado antes dos 40. Na verdade, a incidência do CaP aumenta com a idade e varia significativamente entre os diferentes países: em países com populações idosas, nomeadamente os países ocidentais mais desenvolvidos (Estados Unidos da América e Europa do Norte por exemplo²⁹), este tumor atinge cerca de 15% de todos os tumores do sexo masculino - é o tumor maligno mais frequente nos homens do mundo ocidental. Já nos países em desenvolvimento e/ou nos países do Oriente (Japão e China por exemplo²⁹), esta percentagem ronda valores muito baixos, na ordem de apenas 4% para os primeiros. Importa referir que existe um risco acrescido em relação aos indivíduos de raça negra, muito embora não se conheça ao certo se tal ocorre por influência genética, ambiental ou ambas.⁸

Na Europa, o CaP representa cerca de 12,1% de todos os cancros - é o terceiro mais comum. Em média, são diagnosticados cerca de 417 mil novos casos por ano,³¹ com uma prevalência de cerca de 1,5 milhões casos em 5 anos.³² É o tumor maligno mais frequente no sexo masculino, representando 22,8% dos casos e causa cerca de 92 mil mortes por ano (9,5%) - é o terceiro cancro com maior mortalidade entre os homens.³¹

Existem também, nos países Europeus, assimetrias marcadas. A maior incidência ocorre na Europa do Norte^{29,33} e na Europa Ocidental (> 200 por 100000), enquanto as taxas no Leste e Sul da Europa são mais baixas, muito embora revelem uma tendência para uma progressão contínua.³³ Há também uma diferença na taxa de sobrevivência entre homens diagnosticados na Europa Oriental e nos do resto da Europa. No geral, durante a última década, a sobrevivência relativa para o CaP aumentou de forma constante a partir de 73,4%, em 1999-2001, para 83,4%, em 2005-2007.³³

Com o previsto aumento da esperança média de vida e, conseqüentemente, com o previsível aumento de incidência do CaP, estima-se que o gasto económico com esta patologia aumente substancialmente. Na Europa, o total de custos poderá exceder os 8,43 biliões de euros, com a maior percentagem dos gastos no tratamento do CaP a ocorrer no primeiro ano após o diagnóstico. Nos países europeus com dados disponíveis - Reino Unido, Alemanha, França, Itália, Espanha, Países Baixos -, o valor gasto com todos os pacientes diagnosticados com CaP, em 2006, oscilou entre os 106,7 a 179 milhões de euros.³³

Em Portugal, o número de novos casos por ano foi estimado em cerca de 3700, com uma mortalidade aproximada de 1700 doentes,³⁴ configurando a segunda causa de morte por cancro, logo após o cancro do pulmão.³¹ De acordo com o Programa Nacional Para as Doenças Oncológicas, da Direção Geral de Saúde (DGS), em 2011, morreram 1764 doentes com o cancro da próstata no nosso país.³⁴

A frequência (prevalência e incidência) e a gravidade, traduzida não só pela sua morbilidade, mortalidade e taxa de sobrevivência, mas também pelo estado funcional e qualidade de vida do doente, são indicadores importantes na avaliação do impacto de uma neoplasia. Neste contexto, o CaP tem um impacto elevado, assumindo-se como uma patologia frequente, cuja gravidade constitui um importante problema de saúde pública.³⁰

Felizmente, nos últimos anos, o desenvolvimento de campanhas e a utilização de novos métodos de diagnóstico, contribuiu para um aumento do número de casos diagnosticados em fases iniciais³⁰, levando a um tratamento precoce e à melhoria da expectativa e qualidade de vida dos pacientes.

2.4. Fatores de Risco e Prevenção

Os fatores que determinam o risco de desenvolver CaP ainda não estão completamente determinados, para além dos já identificados: a idade avançada, a raça e a história familiar³³ (existente em 15% dos casos e potencialmente relacionada com o gene HPC-1).⁸

O risco de desenvolver CaP aumenta, no mínimo, duas vezes, se existir um familiar de 1º grau com esta patologia. Este risco aumenta 5 a 11 vezes, se existirem dois ou mais familiares de 1º grau afetados.³³

Estima-se que um subgrupo de indivíduos (cerca de 9%) sofra de CaP hereditário - isto é, um tumor que afete três ou mais familiares, ou que afete pelo menos dois familiares que tenham desenvolvido a doença precocemente, antes dos 55 anos. Pacientes com CaP hereditário desenvolvem, geralmente, esta patologia seis a sete anos antes dos casos espontâneos, não diferindo noutras características.³³ Nestes casos, existe, seguramente, um fator genético determinante, que poderá vir a ser condicionado por fatores exógenos ou ambientais - dietéticos, hormonais, iatrogénicos, ocupacionais, sexuais, entre outros.⁸

Um facto perturbador em relação ao CaP é o registo de prevalências histológicas e incidentais extraordinariamente superiores à verdadeira incidência clínica da doença. Assim, em estudos efetuados em autópsias, registaram-se assombrosas incidências de aumento exponencial com a idade: sendo relativamente infrequente abaixo dos 50 anos, regista uma prevalência já substancial de 29% dos 50 aos 60 anos, aumentando progressivamente de década para década, de tal forma que atinge valores de 40% nos septuagenários e de uns assombrosos 67% nos octogenários.²⁹

O mais curioso, é que se observou que estas prevalências histológicas são relativamente uniformes, tanto entre raças como relativamente aos locais geográficos de residência, absolutamente o contrário do que acontece com a incidência clínica.²⁹ Foi descrito, por exemplo, que a população japonesa deslocada para o Havai (na qual esta patologia é relativamente rara) registou um aumento do CaP.³³

Posto isto, pensa-se que poderá existir um CaP indolente, variando de forma exponencial com a idade, independentemente de outros fatores de risco, ambientais ou exógenos. No entanto,

postula-se que estes fatores são, de alguma forma, responsáveis pela passagem do CaP indolente a um estado de agressividade clínica, transformando um CaP “incidental” num CaP “cl clinicamente significativo”.²⁹

2.5. O papel da Testosterona e da DHT no Carcinoma da Próstata

A testosterona exerce um papel preponderante na próstata. O desenvolvimento e a manutenção normal desta glândula, bem como o desenvolvimento de patologia prostática, dependem de um eixo de sinalização androgénico funcional, de que fazem parte os seguintes componentes: (1) a síntese de testosterona nos testículos e nas glândulas suprarrenais; (2) transporte da testosterona aos tecidos-alvo - próstata; (3) conversão da testosterona em DHT pela 5-AR tipo 2; e (4) transporte por difusão passiva da DHT para o citoplasma da célula epitelial prostática e ligação desta aos AR, com consequente modulação de genes.^{15,18}

Pensa-se que a DHT interaja com as células prostáticas através de mecanismos endócrinos, parácrinos e autócrinos: o mecanismo endócrino permite que uma hormona libertada a partir de uma glândula distante seja transportada pela circulação sanguínea de forma a agir nas células alvo noutra local - a DHT sintetizada em órgãos distantes pode atingir os AR no estroma prostático através da circulação sistémica; o mecanismo parácrino possibilita que uma hormona secretada por uma célula se difunda para as células alvo adjacentes - a DHT sintetizada no estroma pode difundir-se para as células do estroma e/ou do epitélio adjacente, influenciando, desta forma, a sua função; o mecanismo autócrino tem por base que a célula que secreta a hormona e a célula-alvo sejam a mesma.¹⁸

A DHT torna-se fisiologicamente ativa por ligação aos AR, presentes nas células prostáticas, tendo substancialmente maior afinidade por estes do que a testosterona, tornando-a no principal motor deste complexo processo.¹⁸

A formação do complexo DHT/AR desencadeia uma cascata de acontecimentos intracelulares, necessários à formação de fatores de sinalização que regulam a homeostase através de processos que modulam o crescimento, função e morte celular (isto é, apoptose).¹⁸

A DHT medeia, assim, de forma indireta, a expressão de genes que controlam a proliferação e a morte celular, ao controlar a expressão e a secreção de fatores de crescimento EGF (*Epidermal Growth Factor*, fator de crescimento epidérmico), KGF (*Keratinocyte Growth Factor*, fator de crescimento dos queratinócitos) e IGFs (*Insulinlike Growth Factor*, fator de crescimento semelhante à insulina) e ao afetar a atividade do fator que modula a apoptose TGF (*Transforming Growth Factor*, fator de crescimento e transformação), respetivamente.¹⁸ O crescimento patológico prostático pode ser então resultado de uma falha que ocorre durante este processo.

O papel da DHT foi reconhecido após a descoberta, em 1974, de indivíduos com deficiência na 5-AR tipo 2, resultante de uma mutação genética. Estes indivíduos têm níveis de DHT

circulante reduzidos e, após o nascimento, apresentam tanto a próstata como os genitais subdesenvolvidos. Este subdesenvolvimento prostático continua na puberdade, apesar de uma parcial virilização posterior, presumivelmente devido à ação da testosterona.^{2,14,18} Importa acrescentar, também, que o PSA sérico é indetetável e que nem doenças prostáticas (HBP e CaP), nem AAG têm sido relatadas nestes pacientes.^{2,14,35}

2.6. Diagnóstico

A suspeita clínica de CaP é habitualmente levantada por alterações no toque rectal (TR) ou por elevação no nível sérico do PSA.³³ Nesta situação, o paciente é submetido a uma ecografia transrectal com biopsia,³⁶ para que seja realizada a verificação histopatológica das amostras recolhidas.³³

2.6.1. Diagnóstico Precoce

No que toca à oncologia, é sabido que quanto mais precoce for o diagnóstico, melhor serão os resultados do tratamento e mais favorável será o prognóstico da doença. Assim sendo, o diagnóstico precoce tem como objetivo a identificação dos doentes com CaP clinicamente significativo numa fase precoce da doença, isto é, num momento em que o tratamento poderá ser eficaz e curativo.⁸

Um estudo realizado em 2009 (ERSPC - *European Randomized Study for Prostate Cancer*) confirmou isto mesmo: foram avaliados 160 mil homens e verificou-se uma diminuição de cerca de 20% na mortalidade por CaP no grupo de indivíduos sujeitos a rastreio (*screening*), em comparação com o grupo não sujeito a rastreio.⁸

Do ponto de vista da saúde pública, o rastreio em massa do CaP não está indicado. No entanto, o diagnóstico precoce individual, com base no TR e no PSA, é desejável. O intervalo para a triagem de acompanhamento depende da idade e do nível de PSA.³³

Dada a elevada frequência deste tumor, é recomendada a realização de uma avaliação anual (incluindo TR e PSA) a partir dos 50 anos (e uma esperança de vida de pelo menos 10 anos)^{8,36}, exceto se existir uma história familiar da doença (familiares de 1º grau afetados, como pai e irmão, ou também avô ou tio) - neste caso recomenda-se que se inicie o processo aos 45 anos.⁸

2.6.2. Sintomas

Em fases precoces, a grande maioria dos tumores são assintomáticos, sendo apenas possível fazer o diagnóstico através da realização de TR e/ou do doseamento do PSA. Quando um CaP é causa de sintomas urinários, poderá já ter ultrapassado a fase curativa.⁸

2.6.3. Toque Retal

O TR é um exame fundamental para a avaliação da próstata,⁸ de fácil execução, pouco invasivo, com desconforto mínimo e bem tolerado pelo doente,²⁹ apesar de ser temido pela

grande maioria dos homens - um dos motivos que pode atrasar o diagnóstico do CaP.⁸ Não está associado a morbilidade e não apresenta custos.³⁷

Este exame fornece informações sobre a próstata que nenhum outro exame é capaz de proporcionar. Nem o PSA nem a ecografia facultam o mesmo conhecimento ou permitem dispensar o TR. As informações que cada um destes exames permite obter são, muitas vezes, complementares.⁸

A face posterior da próstata, que está em contacto com a parede anterior do reto, é a única face avaliável ao TR.⁸ Uma vez que a grande maioria dos tumores da próstata tem a sua origem na zona periférica da glândula - que é justamente a zona que está mais próxima da parede do reto - é possível, por este método, detetar, num grande número de casos, tumores em fase relativamente precoce²⁹ - quando o seu volume é igual ou superior a 0,2 mL.³³

Posto isto, através deste exame é possível definir algumas características da próstata, como as dimensões e o volume aproximados, os limites, o tipo e a regularidade da superfície; o sulco mediano e a existência de zonas suspeitas (de maior consistência, mais duras, com nódulos, etc.) ou dolorosas.^{8,36}

Pode suspeitar-se de CaP na presença de uma massa irregular palpável, com um sulco mediano e/ou limites da próstata mal definidos e, sobretudo, se esta se apresentar com uma consistência pétrea e/ou a presença de nódulos endurecidos.^{36,37} Cada um destes elementos pode determinar ou alterar a orientação terapêutica ou as etapas de diagnóstico de um determinado paciente.⁸ De notar que este exame é considerado subjetivo, podendo variar de observador para observador ou com a experiência.²⁹

A taxa de deteção alcançada unicamente através do TR é de cerca de 14-18%,^{33,38} sendo considerada demasiado baixa para que a prática deste exame seja recomendada isoladamente.³⁷ Embora, efetivamente, o PSA detete mais tumores e de uma forma mais precoce que o TR isoladamente, é consensual, na maioria das *guidelines* internacionais, o uso do PSA em combinação com o TR, constituindo o método mais sensível no diagnóstico precoce do CaP²⁹ - um TR suspeito em pacientes com um PSA de 2 ng/mL tem um valor preditivo positivo de cerca de 5-30%.³³

É importante lembrar que existem tumores, nomeadamente os mais indiferenciados e, portanto, os mais agressivos, que apresentam valores de PSA dentro dos limites considerados normais e com resultados ecográficos sem qualquer alteração. Estes tumores, na grande maioria dos casos, podem ser facilmente detetados pelo TR.²⁹

2.6.4. PSA

Desde 1979³⁹ que o uso do PSA, como um marcador sérico, revolucionou o diagnóstico precoce, estadiamento, tratamento e seguimento de pacientes com neoplasia prostática maligna.³³

Trata-se de uma glicoproteína com função enzimática,^{8,29,37} uma protease sintetizada quase exclusivamente pelas células epiteliais da próstata⁸ e excretada posteriormente no fluido seminal. Tem fisiologicamente a função de liquefazer o esperma aquando da ejaculação.^{8,39} Este marcador consegue atingir a circulação sanguínea por difusão através do estroma prostático.³⁷ Existe, portanto, no esperma, mas também nas células da próstata (quer benignas quer malignas) e no sangue periférico.⁸

Trata-se de um dos melhores marcadores tumorais existentes, sendo altamente específico de órgão, embora não seja específico de doença (CaP).^{8,29} Assim sendo, pode estar elevado em diferentes situações⁴⁰: HBP, prostatite (aguda ou crónica), retenção urinária aguda, ejaculação; infeção urinária ou genital, enfarte prostático, traumatismos da próstata e uretra; uretrocistoscopia, biopsia e cirurgia prostática e devido a outros fatores (fármacos, raça negra, obesidade).^{8,37,39,41}

Apesar disso, foi demonstrado, num grande estudo prospetivo (10251 indivíduos), não randomizado, que o rastreio baseado no PSA identifica uma proporção significativamente maior de tumores confinados do que os detetados pelo TR isoladamente.⁴² Assim sendo, pode considerar-se a utilização da medição do PSA sérico como uma variável independente, um melhor preditor do CaP do que achados suspeitos encontrados no TR ou na ecografia transretal.³⁷

Desde o início da década de 1990 que um PSA sérico total de 4,0 ng/mL era o valor usualmente aceite como limitador da normalidade e era também utilizado como indicativo para a realização da biopsia prostática.^{29,35,42} Atualmente, este facto já não é aceite pela comunidade médica e acredita-se que não exista correlação direta entre grau de diferenciação tumoral e o valor de PSA; que não se deva considerar um valor fixo de PSA admitido como normal; e que valores muito baixos não excluam a existência de CaP.⁴³

Com a realização do PCPT, foi criada uma oportunidade para avaliar a correlação entre os baixos níveis de PSA (0-4,0 ng/mL) e todos os tumores da próstata, incluindo aqueles de alto grau (Figura 4). Esta subanálise centrou-se especificamente no grupo que tomou placebo, de onde foram selecionados participantes cujos níveis de PSA permaneceram $\leq 4,0$ ng/mL, com TR normal mas que, no final do estudo (após 7 anos), foram submetidos a uma biopsia.³⁵

A tabela seguinte mostra os resultados observados:

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of Gleason ≥ 7 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Figura 4 - Correlação entre os baixos níveis de PSA (0-4,0 ng/mL) e o risco de CaP.³³

Pacientes com o PSA entre 4 a 10 ng/mL ou > 10 ng/mL têm, respetivamente, 30-35% e 62% de probabilidade de apresentarem neoplasia maligna da próstata.^{39,42}

Os dados da tabela revelam que houve uma progressão natural do CaP com o aumento dos níveis de PSA, o que se aplicou também aos tumores de alto grau - à medida que o nível de PSA aumenta, é maior a prevalência de todos os graus de CaP.³⁵ Os dados demonstram, igualmente, a ocorrência de CaP de Gleason 7, mesmo com níveis muito baixos de PSA, impossibilitando um valor ideal limiar de PSA para a deteção de CaP não-palpável, mas clinicamente significativo.³³

De igual forma, é possível observar que, mesmo com PSA $\leq 0,5$ ng/mL, existe uma probabilidade de 6,6% de risco de CaP e um risco 0,8% de desenvolver doença de alto grau, ao passo que valores de 3,1-4,0 ng/mL foram associados a um risco de 26,9% de desenvolver cancro e a um risco de 6,7% de desenvolver a doença de alto grau. Concluiu-se então que não há um nível de PSA abaixo do qual o paciente esteja totalmente seguro e livre de poder desenvolver esta neoplasia.^{35,39}

Na mesma linha de pensamento, num estudo prospetivo de 151 indivíduos com valor do PSA sérico no intervalo de 2,5 a 4,0 ng/mL, a incidência de CaP foi 24,5%. Com base no volume e na classificação de Gleason, estes cancros foram considerados clinicamente significativos. No entanto, na maioria dos casos, estavam confinados ao órgão.⁴²

Outro estudo comparou as características patológicas de tumores detetados em pacientes com valores de PSA sérico de 2,6 a 4,0 vs 4,1 a 10,0 ng/mL. O estudo mostrou que, embora os indivíduos com o PSA inferior apresentassem volumes significativamente menores de CaP, não houve diferença na proporção de tumores considerados clinicamente insignificantes.⁴²

Em estudos de deteção precoce do CaP, observou-se que o facto de se usar o valor de 4 ng/mL como limiar, 20% a 25% dos casos de CaP não são detetados (falso-negativos) e que a taxa de CaP detetados, sem que na realidade existam (falso-positivos), é de cerca de 65%. Resultados falso-positivos têm como consequência a realização de biopsias prostáticas desnecessárias, que são invasivas e caras, enquanto os resultados falso-negativos podem fazer com que tumores em fase inicial, mas agressivos, não sejam detetados.⁴²

Dito isto, a avaliação do PSA tem uma sensibilidade (percentagem de homens com doença nos quais há alteração do PSA) elevada, mas uma especificidade (percentagem de homens sem doença nos quais o PSA permanece inalterado) baixa.³³ Outro problema passa pela incapacidade para distinguir patologia benigna de maligna, bem como para discriminar os tumores agressivos dos de baixo grau.⁴³

É, pois, crucial que se analise cada caso de forma individual e que outros fatores sejam tidos em conta. Assim, no sentido de minorar estas lacunas, em especial para valores na faixa 4-10 ng/mL, foram propostas abordagens no sentido de avaliar outros parâmetros³⁷: a densidade do PSA - em que se correlaciona o valor da análise com o volume da próstata; a velocidade do PSA - em que se avaliam e comparam doseamentos repetidos deste parâmetro, determinado a

velocidade do aumento do valor do PSA; o PSA em função da idade - em que se adapta o valor do PSA à idade do doente, uma vez que o PSA aumenta com a idade, tal como o volume da próstata; o PSA da zona de transição - em que se correlaciona o valor do PSA com o volume desta zona da próstata; ou as isoformas/formas moleculares do PSA (relação entre o PSA livre e o PSA total; PSA complexado; relação entre o PSA complexado e o PSA total).^{8,33}

No entanto, estas variáveis são de uso limitado na prática clínica de rotina, não parecem aumentar significativamente a capacidade discriminativa entre doença benigna e maligna e muitos autores encontram-se em desacordo nesta temática.^{33,39,40}

A relação PSA livre/PSA total é o conceito mais amplamente investigado e utilizado na prática clínica para diferenciar a HBP do CaP, tendo maior relevância que os outros métodos mencionados.^{8,33} É prescrita de forma a estratificar o risco de CaP em pacientes com níveis de PSA total entre 4 e 10 ng/mL e TR negativo.^{33,44} Quanto mais baixa for esta relação, maior o risco de cancro - uma razão (*ratio*) inferior a 15% (0,15) é francamente mais suspeita da presença de um cancro do que uma relação superior a 20 ou 25% (0,20 ou 0,25).⁸

Num estudo multicêntrico prospetivo, o CaP foi encontrado na biopsia em 56% dos homens com PSAI/PSAt <0,10, mas em apenas 8% dos homens com PSAI/PSAt > 0,25.³³ O valor do *cut-off* para a realização ou não de biopsia prostática não é consensual; alguns autores apontam o valor de 0,15 e outros, o valor de 0,20.⁸ No entanto, o conceito deve ser usado com cautela, pois vários fatores pré-analíticos e clínicos podem afetar o resultado desta relação.³³

Em conclusão, no passado, um valor de PSA acima de 4,0 ng/mL era considerado suspeito; um valor inferior não merecia biopsia; um valor superior a 10 era francamente suspeito; e considerava-se que um valor entre 4 e 10 se situava na chamada “zona cinzenta”. Atualmente, o valor de PSA deve ser interpretado em função de uma série de outros parâmetros, como a idade do doente, o volume prostático, a progressão do valor do PSA, a presença de um nódulo ao TR ou o resultado de eventuais biopsias prévias.⁸ A utilização da dosagem do PSA trouxe benefícios para o diagnóstico precoce do CaP, mas também controvérsias sobre riscos de deteção excessiva (*overdetection*) e tratamentos desnecessários (*overtreatment*) em virtude da indolência de alguns casos.³⁹ Apesar das suas limitações, o PSA continua a ser o marcador mais comumente utilizado para a deteção do CaP.⁴²

2.6.5. Ecografia Prostática Transretal

A ecografia prostática transretal (*Transrectal Ultrasound* - TRUS) é um exame muito utilizado na avaliação da próstata.⁸ Permite que se efetuem determinações precisas do volume prostático e que se estabeleça o diagnóstico de CaP através do registo de um aspeto típico de áreas hipocogénicas na zona periférica prostática.^{29,37,39} No entanto, este achado não é de forma alguma universal e pode nem sempre ser visível.³³ É preciso não esquecer que um grande número de tumores podem ser isoecogénicos (quase 40% em alguns estudos), o que dificulta grandemente a sua deteção por ecografia, isoladamente.²⁹

Assim sendo, a escala de “cinzentos” da ecografia prostática não é suficientemente confiável para se fazer o diagnóstico de CaP, não substituindo a realização de biopsia prostática.³³ Apesar disto, na presença de um TR anormal, ou de valores elevados de PSA, pode fornecer dados adicionais para o diagnóstico.⁸

Embora apresente um modesto papel na deteção do CaP, a ecografia desempenha um papel importante no diagnóstico diferencial de outras situações clínicas; no estadiamento do CaP, nomeadamente no que diz respeito à integridade da cápsula prostática - em caso de rutura capsular o prognóstico será pior; e, sobretudo, na orientação e sistematização da execução das biopsias prostáticas.^{29,39}

2.6.6. Biopsia Prostática Transretal Ecoguiada

O diagnóstico definitivo do CaP é obtido após a realização de biopsia prostática. Não existe, neste momento, nenhum outro exame que seja suficientemente fiável e que permita dispensá-la em caso de suspeita de CaP.⁸ A biopsia transretal guiada por ecografia é, atualmente, considerada o *gold standard* deste exame diagnóstico.³³

A estratificação do risco está a tornar-se uma ferramenta importante de forma a reduzir as biopsias desnecessárias. O facto de o PSA estar elevado pela primeira vez, não deve ser um fator determinante para a realização imediata de uma biopsia. Nestes casos, devem esperar-se algumas semanas, e só depois repetir o doseamento deste marcador pelo mesmo ensaio, sob condições padronizadas (sem ejaculação; sem manipulações - cateterismo, uretrocistoscopia; e sem presença de infeções do aparelho urinário), no mesmo laboratório e utilizando os mesmos métodos.³³

Este exame tem como objetivo a obtenção de fragmentos representativos das diversas regiões prostáticas.³⁹ Na biopsia prostática inicial, devem ser recolhidos fragmentos da zona periférica, o mais posterior e lateralmente possível, estando atualmente desaconselhadas técnicas em sextante (colheita total de 6 fragmentos).⁴⁵ A biopsia mais difundida e privilegiada é a biopsia em duplo sextante, na qual se recolhem 2 fragmentos de cada zona (ápex, zona média e base), perfazendo 6 em casa lobo, no total de 12.^{8,33,45} Fragmentos adicionais devem ser obtidos de áreas consideradas suspeitas após TR ou TRUS.³³

Para além da confirmação da etiologia neoplásica de determinado nódulo, a biopsia permite ainda avaliar o potencial de agressividade biológica do tumor, quer pelo grau de diferenciação histológica - utiliza-se normalmente a classificação de Gleason já mencionada - quer por outros indicadores de agressividade biológica, como o atingimento neural ou vascular pela neoplasia. Permite ainda, em alguns casos, prever extensão extracapsular e volume tumoral.²⁹

3. Efeito da Finasteride no Carcinoma da Próstata

3.1. Efeito no nível sérico do PSA

Evidências de ensaios clínicos, que comparam a finasteride com placebo em homens com HBP, sugerem que, após 12 meses de tratamento, a concentração do PSA sérico reduz em cerca de 50% nos homens com idades iguais ou superiores a 50 anos.^{3,6,46} Estes decréscimos percentuais nos valores do PSA sérico com a finasteride foram semelhantes independentemente do valor basal ou a idade do paciente.⁴²

No entanto, estudos de longo prazo sugerem que este tratamento afeta a concentração do PSA sérico de forma tempo-dependente.^{6,42,46} No PCPT, por exemplo, constatou-se que a diminuição do valor do PSA sérico ocorreu, na sua maioria, durante o primeiro ano de tratamento com finasteride. Contudo, esta diminuição manteve-se com o decorrer do estudo.⁴²

Assim sendo, em indivíduos que tomaram finasteride durante 1 a 3 anos, deve duplicar-se o valor do PSA medido de forma a ajustar o resultado ao efeito da finasteride. No entanto, em homens que foram tratados com o fármaco durante 6-9 meses ou durante mais de três anos, este ajuste é impreciso para a estimativa da verdadeira concentração do PSA, podendo sobrestimá-la ou subestimá-la, respetivamente.^{6,46} No PCPT, por exemplo, em indivíduos que tomavam finasteride há 4 anos, ajustou-se o valor do PSA, multiplicando-o por 2,3.⁴²

Esta descoberta levou à recomendação de que, em homens sob esta terapêutica, a biópsia prostática deverá ser realizada caso se verifique um aumento de 0,3 ng/mL, ou mais, acima do nadir do PSA. Este valor foi selecionado pois fornece, independentemente da duração do tratamento, um aumento da especificidade (60%) e da sensibilidade (71%) para a deteção do CaP, similar à dos homens que não tomam um i-5AR.^{6,42,46}

A bula do finasteride 1 mg/dia recomenda que o efeito da dose 5 mg/dia nas concentrações séricas de PSA em homens com HBP deve ser tido em conta na interpretação das concentrações do PSA sérico em homens tratados com este fármaco para a AAG.^{3,6}

D'Amico *et al.* (2007) realizou um estudo de 48 semanas que envolveu 355 homens (de idades compreendidas entre 40-60 anos) com AAG. Os participantes do estudo foram distribuídos por década de idade (40-49 anos e 50-60 anos), ao acaso, numa proporção de 4 para 1 para a toma de 1 mg/dia finasteride ou de placebo, de forma a descobrir o efeito do tratamento com 1 mg/dia de finasteride na concentração sérica de PSA em comparação com o placebo. Desta forma, D'Amico pretendeu perceber se a dose usada na AAG tem realmente efeitos semelhantes à dose de 5 mg/dia sobre a concentração do PSA sérico ao longo do tempo.⁶

Desde o início do estudo até à 48ª semana, os homens com idade entre 40-49 anos e 50-60 anos que tomaram 1 mg/dia de finasteride tiveram uma diminuição média da concentração do PSA sérico de 40% (34-46) e 50% (44-57), respetivamente. Aos homens a que foi ministrado o placebo, as alterações médias foram de 0% (-14 a 14) e um aumento médio de 13% (2-24), respetivamente.⁶

Os resultados obtidos sugerem que a dose 1 mg/dia de finasteride, a qual está indicada para o tratamento de homens com AAG, afeta a concentração do PSA de modo semelhante à dose de 5 mg/dia, pelo menos no que concerne ao primeiro ano de tratamento.⁶

3.2. Efeito quimiopreventivo

Estudos de autópsias permitiram constatar que até 30% dos homens na faixa dos 30 anos têm focos de CaP e que a prevalência aumenta quase 10% por década. De realçar também que apenas 55% dos tumores da próstata, quando diagnosticados, se encontram clinicamente localizados. Ainda mais preocupante é o facto de se registar uma taxa de 30 a 45% de doentes inicialmente classificados como clinicamente localizados em que, após exame histológico, se verifica a existência de extensão extracapsular da doença.²⁹

Assim sendo, o facto de esta patologia estar normalmente associada a uma prevalência elevada, latência prolongada, dependência do sistema endócrino, disponibilidade de marcadores sorológicos (PSA) e lesão histológica precursora - neoplasia prostática intraepitelial de alto grau -,³³ impacto incerto dos métodos de diagnóstico na morbilidade e na mortalidade, bem como a um elevado custo de recursos humanos e de tratamentos,^{17,47} pode ser um candidato ideal para a implementação de medidas preventivas que reduzam a sua incidência.³³

A quimioprevenção, definida como o uso de agentes naturais, por exemplo alimentos ingeridos na dieta, ou sintéticos, para prevenir, retardar ou lentificar o processo de carcinogénese,¹⁴ detém um potencial muito elevado nesta temática. O facto das estatinas e da aspirina (por exemplo) serem aceites pela grande maioria com o intuito de prevenir uma doença cardiovascular, comprova que os pacientes estão dispostos a tomar um fármaco com propósito unicamente preventivo.¹⁷

Os benefícios potenciais de um agente quimiopreventivo eficaz são óbvios, tornando a prevenção desta doença numa estratégia de saúde pública atraente. No entanto, apesar de todos os progressos, de décadas de pesquisa na área e de estudos que envolveram vários nutrientes, estilos de vida e fármacos, ainda não existe uma opção consensual e aprovada para este efeito.^{17,47}

O selénio e a vitamina E mostraram-se promissores. No entanto, foram definitivamente avaliados num ensaio clínico - *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) -, e nenhum deles reduziu o risco de CaP.^{17,33} De forma idêntica, uma meta-análise de oito ensaios clínicos randomizados, que comparam o licopeno com um placebo, não identificou uma

diminuição significativa na incidência do CaP.³³ Análogos da vitamina D, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e o toremifeno (um modulador seletivo do recetor de estrogénio) foram avaliados em laboratório e/ou estudos de observação. No entanto, a vitamina D não foi formalmente testada em ensaios de prevenção primária. Foi feita uma tentativa de estudar o AINE *rofecoxib*, mas o ensaio foi cancelado quando o fármaco foi retirado do mercado por razões de segurança. O toremifeno mostrou uma redução modesta do risco num ensaio de fase II, mas nenhuma redução significativa num ensaio de fase III.¹⁷

Os α 5-AR, finasteride e dutasteride, foram estudados de forma a avaliar o seu efeito sobre a redução do risco de desenvolver CaP³³. A finasteride foi, de longe, o agente quimiopreventivo mais promissor.¹⁷

Dentre os estudos realizados com este fármaco, o PCPT foi o que mais se destacou, e por isso mesmo será agora analisado e discutido com maior detalhe.

3.2.1. Prostate Cancer Prevention Trial

Neste ensaio, 18882 homens, com idade superior ou igual a 55 anos, com TR normal e nível de PSA ≤ 3 ng/mL, foram designados aleatoriamente para tomar finasteride (5 mg/dia) ou um placebo.^{35,48}

O parâmetro de avaliação primário deste estudo foi determinar a prevalência do CaP durante o período experimental de 7 anos, tanto no grupo da finasteride como no grupo do placebo.^{35,48} Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a mortalidade associada (incluindo mortalidade específica da doença), os efeitos adversos, a qualidade de vida (incluindo também a função sexual), o grau e o estágio dos cancros eventualmente diagnosticados, a precisão do PSA e do TR para o diagnóstico de CaP e a incidência de HBP.³⁵

Durante o período de estudo, os indivíduos foram submetidos anualmente a um TR e a uma medição do PSA sérico; recomendou-se a realização de uma biopsia (“biopsia motivada por causa”) caso o resultado de qualquer um destes testes fosse anormal (TR anormal e/ou nível de PSA elevado, $\geq 4,0$ ng/mL).^{35,48} No entanto, devido à diminuição do PSA causada pela toma de finasteride, os homens que até então não tinham sido diagnosticados com CaP foram convidados a realizar uma “biopsia de fim-de-estudo” - definida como uma biopsia realizada após os 7 anos de estudo a todos os homens com nível de PSA $\leq 4,0$ ng/mL e um TR normal.^{35,48}

O PCPT foi cancelado um ano antes da data prevista, porque já se tinha alcançado o objetivo primário do estudo.⁴⁸ Os resultados indicaram uma prevalência de CaP ao longo do período de 7 anos de 18,4% (803 casos em 4368), no grupo da finasteride, e de 24,4% (1147 casos em 4692) no grupo do placebo (18,4% vs 24,4%), entre os 9060 participantes incluídos na análise final do estudo.^{4,35} Isto representa uma redução de risco de 24,8% entre os dois grupos de tratamento (18,6-30,6%).^{4,35,48}

Houve uma redução absoluta de 6% na incidência do CaP em doentes tratados com finasteride. Independentemente da biopsia em questão (“motivada por causa” ou de “final de estudo”), as taxas de CaP foram menores no grupo a tomar finasteride. Embora tenha havido alguma variação na magnitude do efeito de redução de risco, todos os subgrupos beneficiaram do tratamento com finasteride, independentemente da idade, raça, nível de PSA de base, ou história familiar de CaP.³⁵

No entanto, esta redução global do risco de CaP foi impulsionada pela diminuição relativa de 43% no risco de desenvolvimento de CaP de baixo grau, mostrando que a finasteride previne preferencialmente tumores de Gleason de grau igual ou inferior a 6.^{17,49}

Um estudo *follow-up* de 18 anos, que analisou as taxas de sobrevivência de todos os participantes do PCPT, mostrou que a prevenção destes tumores parece não reduzir significativamente a mortalidade total por CaP.^{17,49} Segundo os autores deste estudo, estas neoplasias de baixo grau são um subproduto problemático dos testes de PSA, em que o tratamento acrescenta pouco, caso acrescente algum, benefício aos pacientes e,⁴⁹ portanto, não justificam os esforços de prevenção.¹⁷ De facto, uma avaliação patológica dos CaP no PCPT demonstrou que 40% dos tumores com grau de Gleason ≤ 6 tinham critérios patológicos de doença clinicamente insignificante.¹⁷

Porém, alguns autores não estão de acordo com esta linha de pensamento e apontam dois contra-argumentos: (1) em geral, até 30% dos cancros inicialmente considerados insignificantes, com base numa primeira biopsia, são reclassificados como significativos numa biopsia posterior; e (2) atualmente, nos EUA, mais de 90% dos homens diagnosticados com tumores com grau 6 de Gleason são submetidos a cirurgia ou radioterapia. Se esta tendência se mantiver, o facto da toma de finasteride poder reduzir a incidência destes CaP frequentemente submetidos a tratamentos agressivos pode de ser significativo.¹⁷

Apesar do suposto benefício global desta terapia, os resultados das biopsias revelaram uma tendência inesperada: a taxa de CaP de alto grau (Gleason 7-10) foi 27% superior no grupo da finasteride em comparação com o do placebo (280 - 6,4% vs. 237 - 5,1%, respetivamente).^{17,35} Várias observações realizadas a partir dos dados do PCPT sugeriram que esta discrepância pode ter sido causada por um viés de deteção, em vez de uma mudança na biologia da doença.⁴⁸

Alguns autores propuseram então várias explicações para este fenómeno. Em primeiro lugar, no subgrupo que foi submetido a “biopsia motivada por causa”, o diagnóstico de tumores de alto grau foi maior nos indivíduos que tomavam finasteride (n = 188) do que nos que tomavam placebo (n = 148). No entanto, no subgrupo que realizou a “biopsia de final de estudo”, apesar dos indivíduos que tomaram finasteride apresentarem maior proporção de tumores de alto grau (25,3% [92 de 364]) do que os que tomaram o placebo (15,8% [89 de 564]), esta diferença reside principalmente no facto de ter existido uma redução substancial do número

total de tumores no grupo da finasteride,⁴⁸ não havendo uma diferença substancial em termos absolutos (n = 92 para o grupo da finasteride e n = 89 para o grupo do placebo).^{35,48}

Embora esta explicação possa fazer sentido, alguns autores criticam a falta de generalização do ensaio e referem que os resultados das biopsias “motivadas por causa” espelham melhor o que aconteceria na prática clínica real e, assim sendo, neste caso, a finasteride alcançou menores reduções do risco relativo.¹⁷

Em segundo lugar, a deteção e a classificação do CaP na biopsia estão sujeitas a dois fatores: a relação entre o volume do tumor e o volume da próstata (que afeta a deteção geral) e as proporções relativas dos diferentes graus de Gleason que existem dentro do tumor (que afetam a classificação).⁵⁰

Em relação ao primeiro fator, evidencia-se que a relação inversa do volume da próstata para a deteção do CaP de alto grau existe, independentemente de qualquer efeito farmacológico - facto reconhecido antecipadamente por pesquisadores que propuseram usar a densidade do PSA como um método para melhorar a validade do marcador; e que, em ambos os grupos de tratamento do PCPT, a probabilidade relativa de CaP de alto grau entre o grupo da finasteride e o do placebo foi de aproximadamente 1,0, após o ajuste do volume.⁵¹

O efeito da finasteride na redução do volume prostático tem sido bem documentado. Um estudo realizado durante 6 anos, tempo durante o qual 487 doentes com HBP tomaram finasteride, resultou numa redução média do volume da próstata de 24%. Esta redução foi também observada no PCPT - os volumes médios da próstata foram de 25,5 mL no grupo da finasteride e de 33,6 mL no grupo do placebo, uma diferença relativa de 24,1%-25%.^{35,51}

Também numa análise de mais de 1000 biopsias consecutivas, o CaP foi detetado em 38% das próstatas cujo volume era inferior a 50 cm³, em comparação com apenas 23% em próstatas com volumes superiores a 50 cm³. Estas diferenças na taxa de deteção do CaP mantiveram-se após um ajuste da idade, nível de PSA, e achados ao TR.⁵¹

Um modelo matemático examinou o efeito do volume prostático na deteção de cancro, utilizando os dados do PCPT. Assumindo-se um tumor com um volume total de 1 mL, num volume prostático total de 30 mL, biopsia em sextante e uma redução volumétrica prostática de 25% com a toma de finasteride, prevê-se um aumento de 20% na deteção do tumor devido apenas à alteração do volume prostático total. Os autores do estudo sugerem que este resultado se correlaciona bem com o aumento de 25% em tumores de alto grau no PCPT.³⁵

Outra evidência vem de um estudo realizado por Kulkarni *et al.* (2006), que constatou que o volume da próstata foi um preditor significativo de doença de alto grau aquando da realização de biopsia prostática (figura 5). Ou seja, próstatas menores correlacionavam-se com CaP de alto grau. Este efeito foi perdido quando a avaliação histológica foi realizada em espécimes de prostatectomia radical.³⁵

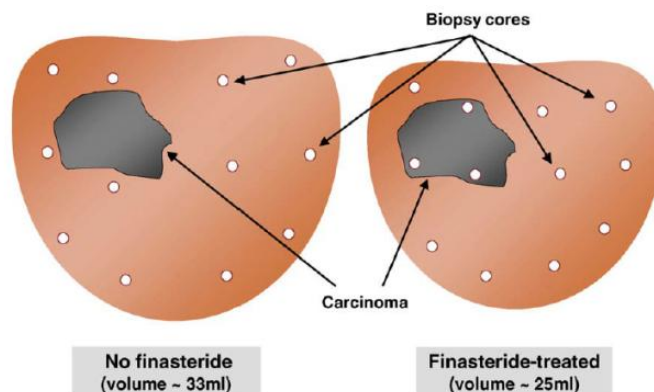


Figura 5 - Ilustração do viés de deteção do CaP associado à diminuição do volume prostático.³⁵

Da mesma forma, num estudo elaborado por Lucia *et al.* (2007), exames histológicos revelaram uma diminuição na diferença da proporção de tumores de alto grau entre os grupos do placebo e da finasteride, em comparação com a diferença observada nas amostras recolhidas pelas biopsias (razão de 1,68 nas amostras das biopsias vs 1,20 nas amostras das prostatectomias). A comparação entre o grau tumoral na prostatectomia e na biópsia mostrou que, quando a doença de alto grau esteve presente na prostatectomia, era mais provável que tivesse sido detetada na biópsia no grupo da finasteride (62 de 89 [69,7%]) do que no grupo do placebo (53 de 105 [50,5%]), indicando que a finasteride aumenta a sensibilidade da biópsia da próstata para a doença de alto grau. As diferenças na deteção do CaP de alto grau nas biopsias entre os dois grupos de tratamento são um reflexo da natureza aleatória deste procedimento e do potencial erro de amostragem.⁵⁰

De referir que a diminuição do volume da próstata pode também aumentar a sensibilidade e especificidade do TR para o CaP, pois com a diminuição prostática um nódulo neoplásico pode ser detetado mais facilmente pelo dedo do examinador.⁴²

No que diz respeito ao segundo fator, este foi sustentado por uma análise dos resultados do PCPT, na qual se constatou que a finasteride reduz o volume dos tumores de baixo grau. Como muitos carcinomas são uma mistura de componentes de baixo e de alto grau, esta redução pode alterar a proporção de ambos os componentes na glândula de modo a que quando a biópsia for realizada, o componente de alto grau seja o mais provável a ser recolhido para amostragem.⁵⁰

Em todo o caso, um viés de volume levou, provavelmente, a um certo grau de subestimação dos efeitos da finasteride sobre a prevalência total de CaP, ao mesmo tempo que causou superestimação do risco de CaP de alto grau.⁵¹ Com efeito, a redução significativa do volume da próstata torna mais provável que se encontre a doença quando esta está presente,^{17,35} resultando na deteção de tumores mais pequenos, que noutra instância podiam passar despercebidos em glândulas maiores - como as existentes no grupo do placebo.⁵⁰

Em terceiro lugar, em homens saudáveis, as elevações dos níveis séricos do PSA são mais frequentemente associadas a condições benignas (prostatite e HBP por exemplo) do que ao CaP.⁴⁸ A finasteride tem o potencial de reduzir os sintomas provocados pela HBP e, aquando o início da terapia, há normalmente uma diminuição substancial do nível do PSA, anteriormente elevado por esta patologia.^{6,17,48} Este efeito mostra-se maior no PSA sérico de indivíduos nos quais a biopsia não demonstrou a presença de CaP.⁴⁸

Assim, homens com níveis de PSA persistentemente elevados ou com uma redução inferior à esperada (pelo menos 50%), possuem uma probabilidade aumentada de terem patologia maligna. Este facto pode ser particularmente útil para determinar a necessidade de uma repetição da biopsia em homens com um PSA anteriormente negativo.⁴⁸ Da mesma forma, indivíduos a tomar finasteride e com níveis elevados de PSA seriam, portanto, mais propensos a ter CaP do que indivíduos que não realizam esta terapêutica, ainda que com os níveis elevados deste marcador.⁴⁸

Constatou-se também que a área sob a curva COR (Característica de Operação do Recetor) do PSA - que traduz a exatidão do teste em questão - foi estatisticamente maior no grupo a tomar finasteride do que no grupo a tomar placebo, tanto para a deteção do CaP em geral como para a doença de alto grau.^{35,48} Este facto é importante por duas razões: em primeiro lugar, a finasteride levou a melhorias estatisticamente significativas na área sobre a curva COR do PSA para a deteção do CaP, algo que é difícil de alcançar, mesmo com fatores de risco altamente correlacionados, e que ainda não foi alcançado por outros biomarcadores;⁴⁸ e, em segundo lugar, foi sugerido que a finasteride pode melhorar o desempenho do PSA na deteção de CaP, incluindo os de alto grau.^{35,48} Estes resultados levaram alguns autores a mencionar que a finasteride pode aperfeiçoar/melhorar a acurácia da medição do PSA na população em geral.⁴⁸

Do ponto de vista clínico, o aumento da especificidade do teste de PSA pode traduzir-se em menos resultados falso-positivos e, conseqüentemente, numa redução de biopsias desnecessárias. Da mesma forma, o aumento da sensibilidade deste teste pode resultar em menos biopsias falsamente negativas e, conseqüentemente, em menos CaP por detetar.³⁵

Na verdade, estes dois fenómenos - maior risco de doença de alto grau com níveis de PSA superiores e maior sensibilidade do PSA na deteção de CaP com a toma de finasteride - poderão ter sido, pelo menos em parte, responsáveis pelo aumento (artificial) da deteção de CaP de alto grau em biopsias despoletadas por alterações no nível do PSA sérico, em vez de o serem apenas devido a uma verdadeira indução da doença de alto grau pela finasteride.^{35,48}

Por outro lado, porque o PSA obteve melhor desempenho na identificação de indivíduos com CaP no grupo da finasteride, a queda de 24,8% na prevalência desta patologia, durante os 7 anos de estudo, constituirá, provavelmente, uma subestimação da redução efetiva do risco de CaP.⁴⁸

Por último, foram relatadas alterações substanciais em termos de características da aparência microscópica e da imunofenotipagem de células prostáticas tumorais após terapia de supressão androgénica. Alguns autores referem que estas mudanças não são vistas frequentemente em cancros não tratados e que são distintas o suficiente de forma a serem consistentemente identificadas, sugerindo que as alterações podem estar especificamente ligadas ao tratamento,³⁵ alterando a classificação tumoral.

No que diz respeito à finasteride, sabe-se que pode alterar os níveis androgénicos intraprostáticos e, conseqüentemente, afetar também a morfologia celular do CaP, fazendo com que tumores de baixo grau se assemelhem a tumores de alto grau.⁵⁰

No entanto, um estudo com 45 pacientes sobre os efeitos da finasteride na classificação de Gleason não relatou qualquer efeito do tratamento na histologia prostática. Da mesma forma, uma revisão dos dados do *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study* (PLESS) não encontrou diferenças significativas entre a histologia prostática evidenciada com a toma de finasteride ou de placebo em pacientes que desenvolveram CaP.³⁵

De igual forma, uma análise das biopsias da maioria dos tumores diagnosticados como Gleason 8-10 (scores tumorais encontrados em maior percentagem no grupo da finasteride em relação ao grupo do placebo) no PCPT, não identificou nenhuma característica indicativa de um efeito degenerativo hormonal no grupo da finasteride.⁵⁰

Dados mais recentes provêm de um estudo com 56 pacientes diagnosticados com CaP e que tinham sido submetidos previamente a tratamento com finasteride durante 6 meses. Os efeitos histológicos foram comparados com amostras prostáticas de controlo e amostras prostáticas de pacientes tratados com GnRH durante 3 meses.³⁵ Os resultados indicaram que a finasteride não induziu maior grau de alteração morfológica comparativamente ao grupo de controlo. Além disso, nenhum efeito consistente foi observado com a toma de finasteride em comparação com o observado com a toma de GnRH.³⁵

Concluiu-se, então, que um viés de classificação, devido às mudanças morfológicas causadas pela toma a longo prazo da finasteride, foi insuficientemente como causa da diferença entre os graus tumorais observados no grupo da finasteride e do placebo.^{35,50}

Se as teorias anteriormente apresentadas devem ou não ser levadas em conta é ainda uma incógnita. No entanto, mesmo entre peritos dedicados, doze anos após a publicação do PCPT, ainda persiste uma significativa divergência de opiniões acerca das implicações crónicas desta terapêutica.¹⁷

3.2.2. População-alvo da quimioprevenção

Caso se venha a comprovar o efeito quimiopreventivo da finasteride, passa a ser necessário definir quais os subgrupos populacionais que beneficiarem desta terapêutica de caráter meramente preventivo.

Uma análise económica concluiu que o uso quimiopreventivo global da finasteride em indivíduos do sexo masculino com mais de 55 anos de idade não é custo efetivo. No entanto, a sua implementação em subgrupos com risco aumentado de desenvolver CaP poderá ser exequível e rentável.^{17,52}

Pensa-se que seria praticável definir um subgrupo de alto risco para o desenvolvimento do CaP com base no nível de PSA e, possivelmente, noutros fatores, como a idade e a história familiar. Este grupo de alto risco obteria, potencialmente, um maior benefício do tratamento com finasteride. A estratégia de quimioprevenção, que incidiria na população de alto risco, poderia, portanto, alterar o equilíbrio entre os benefícios e malefícios da finasteride, a favor do tratamento.⁵²

Existem diferentes pontos de vista acerca dos cancros que se deve tentar prevenir: um deles assenta no facto de os cancros detetados apenas pela biopsia prostática não serem menos relevantes sob o ponto de vista clínico do que os encontrados na sequência de um PSA elevado e/ou TR anormal; um outro apresenta a visão alternativa de que apenas alguns desses cancros serão clinicamente significativos; isto é, se um cancro não é suficientemente grande para ser detetado através do TR e/ou PSA, é pouco provável que se torne aparente durante a vida de um homem.⁵²

Assim sendo, e caso no futuro a finasteride seja aprovada para uso quimiopreventivo, os médicos que desejem reduzir o risco de qualquer CaP detetável na biopsia prostática devem recomendar a toma de finasteride a toda a população masculina; já os médicos que acreditem que não é necessário prevenir todos os tipos de cancro, mas que a prevenção daqueles facilmente detetáveis pelo PSA e/ou TR seria desejável, devem recomendar a finasteride apenas aos pacientes de alto risco.⁵²

3.2. Efeito na concentração sérica e prostática da DHT

De forma a perceber se os resultados obtidos no PCPT podem, ou não, ser extrapolados para a dose utilizada no tratamento da AAG, é fundamental realizar uma comparação dos níveis séricos da DHT observados com a toma da dose de 5 e 1 mg/dia.

Sabe-se que o CaP é estimulado pela ação androgénica e que a DHT é o principal metabolito ativo a atuar nas células prostáticas. Esta hormona é conhecida enquanto propulsora de patologia prostática (benigna ou maligna) e também enquanto causadora de AAG. Assim, a diminuição da quantidade sérica de DHT, através da utilização da finasteride, é considerado um método racional para a prevenção destas condições.¹⁴

Drake *et al.* (1999) demonstrou que os níveis médios de DHT no soro, com a toma de 1 mg e 5 mg de finasteride, diminuem 71% e 72%, respetivamente, em comparação com um aumento de 1% com placebo.⁵³ Também Roberts *et al.* (1999) evidenciou que o tratamento com finasteride, durante 6 meses, tanto na dose de 5 mg como na de 1 mg, diminui de forma semelhante os níveis séricos da DHT.²

Da mesma forma, um estudo de 2004 confirmou que os efeitos da finasteride, nas doses de 5 mg e 1 mg, resultaram em alterações quase semelhantes dos níveis de DHT e de testosterona no soro, próstata e pele do couro cabeludo. Contudo, após seis a oito semanas de terapia, observou-se aumento significativamente maior da queda dos níveis de DHT prostáticos em doentes a tomar finasteride 5 mg/dia, quando comparados com os que tomaram finasteride 1 mg/dia.¹⁶

Assim sendo, estes resultados apontam para um efeito semelhante na concentração sérica, prostática e capilar da DHT tanto com a dose utilizada na AAG, como com a dose utilizada na HBP, ainda que, a nível prostático, este fenómeno não se mantenha constante.

4. Conclusões e Perspetivas Futuras

Milhões de homens, em situação de risco de CaP, tomam finasteride na dose de 1 mg/dia para a AAG, pelo que é pertinente colocar duas questões de extrema importância clínica. Por um lado, convém determinar se a redução do valor do PSA sérico, com a toma de finasteride na dose de 1 mg/dia, tem implicações no diagnóstico do CaP. Por outro lado, cabe precisar se os pacientes que tomam finasteride para a AAG podem também estar expostos à quimioprevenção do CaP de baixo grau e/ou a um aumento na deteção de CaP de alto grau.

No que diz respeito à primeira questão, o facto de o PSA sérico diminuir de forma idêntica na dose de 5 e 1 mg/dia (pelo menos até às 48 semanas de tratamento), faz com que seja indispensável a atenção da comunidade médica para a possível existência de CaP em pacientes que tomam finasteride para a AAG, caso o valor do PSA não diminua de acordo com o previsto (cerca de 50%). Revela-se então fundamental o acompanhamento regular e o ajuste matemático (para o dobro) do nível de PSA de modo a garantir que nenhum tumor passe ocasionalmente despercebido.

Posto isto, tornam-se necessários mais estudos a fim de determinar se os efeitos na concentração do PSA, com a dose 1 mg/dia, persistirão para além do primeiro ano de tratamento, como acontece com a dose de 5 mg/dia. Por outro lado, seria importante perceber se o cuidado adicional com os valores de PSA sérico (em pacientes medicados para a AAG) resulta, ou não, num sobrediagnóstico e, conseqüentemente, na realização de exames invasivos e desnecessários.

Em relação à segunda questão, foi possível verificar que a concentração sérica da DHT diminui na mesma proporção, tanto com a dose de 5 mg/dia, como com a dose de 1 mg/dia. Este efeito poderá ser um indicador de que o CaP pode responder de forma idêntica em ambos os casos. No entanto, o facto da concentração prostática da DHT não apresentar uma diminuição idêntica com a toma das duas doses de finasteride (após seis a oito semanas de tratamento), poderá ser um indício de diferentes magnitudes de atuação e, conseqüentemente, de diferentes desfechos relativamente ao CaP e à sua possível quimioprevenção.

Assim sendo, seria interessante a realização de um estudo que demonstrasse se homens que tomam finasteride para a AAG experimentarão, ou não, um padrão de deteção de CaP semelhante aos homens que tomam finasteride para a HBP.

Caso se verificassem resultados idênticos, uma opção mais sensata poderia passar pela utilização da dose de 1 mg/dia em tentativas futuras de quimioprevenção em homens com fatores de risco para o CaP, uma vez que, presumivelmente, esta alternativa estaria associada a uma ocorrência mais reduzida de efeitos secundários, quando comparada com a opção pela dose 5 vezes mais elevada utilizada na HBP.

Neste momento, ainda não há dados suficientemente credíveis que possam levar à aprovação e adoção da finasteride como potencial agente quimiopreventivo para o CaP. O que seguramente está a impedir este processo não é o pequeno risco de efeitos secundários sexuais presumivelmente reversíveis ou a prevenção preferencial da doença de baixo grau, é o receio constante da doença de alto grau. Nenhum clínico verá como apropriada a prescrição, a homens saudáveis, de um fármaco que tenha um risco (por mínimo que seja) de induzir uma neoplasia potencialmente fatal.

Até que surjam novas evidências clínicas em homens medicados com finasteride 1 mg/dia para a AAG, sugere-se que as recomendações atuais para a deteção do CaP e medição do nível do PSA aplicadas aos pacientes tratados com finasteride 5 mg/dia para a HBP sejam extrapoladas e aplicadas aos primeiros. Caberá aos médicos a obrigação de explicitar os riscos e benefícios potenciais desta terapêutica, deixando ao doente a opção pela sua toma.

O futuro da finasteride na quimioprevenção do CaP mantém-se, desta forma, incerto.

Referências Bibliográficas

1. Bienov M, Ku R, Fiur M, Hajd M, Kol Z. Androgenetic alopecia and current methods of treatment. *Acta Dermatoven APA*. 2005;14(1):5-8.
2. Roberts JL, Imperato-mcginley J, Devieux R, et al. Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5alfa-reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. 2000:555-563.
3. Merck Sharp & Dohme Corp. Highlights of prescribing information PROPECIA. 2012:1-18.
4. Stough D, Stenn K, Haber R, et al. Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(October):1316-1322.
5. Olsen E, Messenger AG, Shapiro J, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:301-311.
6. D'Amico A V., Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007;8:21-25.
7. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:613-625.
8. Dias JS. *Urologia Fundamental Na Prática Clínica*. Lidel; 2011.
9. McElwee KJ, Shapiro JS. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett*. 2012;17:1-4.
10. Esteves JA, Baptista AP, Rodrigo FG. *Dermatologia*. 1 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1980.
11. Mulinari-Brenner F, Soares IF. Alopecia androgénica masculina: uma atualização. *Rev Ciências Médicas*. 2009;18(3):153-161.
12. Norwood OT. *Hair Transplant Surgery*. 1st editio. Springfield: Charles C. Thomas Ltd; 1973:27.
13. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J*. 1975;68:1359-1365.
14. Azzouni F, Mohler J. Role of 5 α -reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment. *Urology*. 2012;79(6):1197-1205.
15. Durán FR, Denes JM, Soto-cid AH, et al. *The Androgen Receptor in the Prostate Physiopathology.*; 2011:1-9.

16. Anitha B, Inamadar AC, Ragunatha S. Finasteride-its impact on sexual function and prostate cancer. *J Cutan Aesthet Surg*. 2009;2:12-16.
17. Hamilton RJ, Freedland SJ. 5- α Reductase Inhibitors and Prostate Cancer Prevention: Where Do We Turn Now? *BMC Med*. 2011;9(1):105-112.
18. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003;61:2-7.
19. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2011;9:1-57.
20. Filgueira AL, Cestari TF. Alopecia androgenética. *An Bras Dermatol*. 1996;71:38-39.
21. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil Use in Dermatology, Side Effects and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012;6(2):130-136.
22. Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:567-568.
23. Blume-Peytavi U, Lönnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:794-800.
24. Sadick N., White MP. Basic hair transplantation: 2007. *Dermatol Ther*. 2007;20:436-447.
25. Manuscript A. Low-Level Laser (Light) Therapy (LLLT) for Treatment of Hair Loss. *Lasers Surg Med*. 2012;29(2):997-1003.
26. Bolla M, Joniau S, Kwast TH Van Der, et al. Orientações sobre cancro da próstata. *Eur Urol*. 2010:31-47.
27. Helpap B, Egevad L. Correlation of modified gleason grading with pT stage of prostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Anal Quant Cytol Histol*. 2008;30:1-7.
28. Humphrey P a. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004;17:292-306.
29. Reis JP, Ferraz J, Varela J, Romão A. Diagnóstico Precoce do Carcinoma da Próstata. *Acta Urológica*. 2006;23:77-83.
30. Nunes P, Pimentel FL, Pina F, Rolo F. Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal - ReNaCaP. *Acta Urológica*. 2010:39-45.
31. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403.

32. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132:1133-1145.
33. Heidenreich a, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *Update*. 2011;53:31-45.
34. Miranda N, Nogueira P, Silva A. Portugal Doenças Oncológicas em Números - 2013. *Direção geral da Saúde*. 2013:54-72.
35. Akduman B, Crawford ED. The PCPT: New Findings, New Insights, and Clinical Implications for the Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl*. 2006;5:634-639.
36. Alves PB, Tavares AP. Rastreio individual do carcinoma da próstata em medicina familiar. 2003:35-40.
37. Calais F. Rastreio do cancro da próstata. *Acta Urológica*. 2005:11-13.
38. Palmerola R, Smith P, Elliot V, Reese CT, Mahon FB, Harpster LE, Icitovic N RJ. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol*. 2012;19:6542-6547.
39. Júnior AN, Filho MZ, Reis RB. *Urologia Fundamental*. 1 ed. São Paulo: Planmark; 2010.
40. Louro N, Borges R, Massó P, Silva MF, Carvalho L. Avaliação comparativa dos valores de PSA total , PSA livre / PSA total e PSA complexado na detecção do cancro da próstata. *Acta Urológica*. 2007;24:39-44.
41. Silva J, Lencastre JM. Algoritmos de Decisão em Urologia: Carcinoma da Próstata- PSA e toque rectal. *Acta Urológica*. 2006;23:107-108.
42. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The Interpretation of Serum Prostate Specific Antigen in Men Receiving 5 α -Reductase Inhibitors: A Review and Clinical Recommendations. *J Urol*. 2006;176(September):868-874.
43. Figueiredo A. Considerações sobre PSA na prática clínica. *Assoc Port Urol*. 2012:1-5.
44. George F. Prescrição e Determinação do Antígeno Específico da Próstata - PSA. *Direção geral da Saúde*. 2011:1-13.
45. Cleto A, Pina F, Quintela A, et al. *Recomendações Clínicas No Tratamento Do Carcinoma Da Próstata*. 1ª Edição. (Calais da Silva F-GPG-U, ed.); 2013:12-18.
46. Etzioni RD, Howlader N, Shaw P a, et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol*. 2005;174(September):877-881.
47. Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Finasteride Does Not Increase the Risk of High-grade Prostate Cancer: A Bias-adjusted Modeling Approach. *Cancer Prev Res*. 2010;1(3):174-181.

48. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(16):1128-1133.
49. Miranda K, Pace D, Cintron R, et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med.* 2011;76(7):1358-1375.
50. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1375-1383.
51. Cohen YC, Liu KS, Heyden NL, et al. Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: A modeling approach for analysis of the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(18):1366-1374.
52. Vickers AJ, Savage CJ, Lilja H. Finasteride to prevent prostate cancer: Should all men or only a high-risk subgroup be treated? *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1112-1116.
53. Shapiro J, Kaufman KD. Use of finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2003;8:20-23.