



JOÃO CARLOS CARDOSO ALONSO

**AÇÃO DA DUTASTERIDA NO TECIDO PROSTÁTICO
HUMANO NORMAL: PAPEL DOS RECEPTORES
HORMONAIIS ESTEROIDES COMO POSSÍVEIS
MARCADORES CLÍNICOS**

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

AÇÃO DA DUTASTERIDA NO TECIDO PROSTÁTICO HUMANO
NORMAL: PAPEL DOS RECEPTORES HORMONAIIS
ESTERÓIDES COMO POSSÍVEIS MARCADORES CLÍNICOS

Orientador: Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus

Co-orientador: Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida pelo aluno João Carlos Cardoso Alonso e orientada pelo Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus.

Assinatura do orientador

CAMPINAS
2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

AL72a Alonso, João Carlos Cardoso, 1972-
Ação da dutasterida no tecido prostático humano normal : papel dos receptores hormonais esteroides como possíveis marcadores clínicos / João Carlos Cardoso Alonso. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Wagner Eduardo Matheus.

Coorientador: Ubirajara Ferreira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Próstata. 2. Hiperplasia prostática. 3. Dutasterida. 4. Neoplasias da próstata. 5. Receptores de esteroides. I. Matheus, Wagner Eduardo. II. Ferreira, Ubirajara, 1956-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Dutasteride action on the human normal prostate tissue : role of steroid hormonal receptors as possible clinical markers

Palavras-chave em inglês:

Prostate

Prostatic hyperplasia

Dutasteride

Prostatic neoplasms

Receptors, Steroid

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências da Cirurgia

Banca examinadora:

Wagner Eduardo Matheus [Orientador]

Athanase Billis

José Carlos Souza Trindade

Data de defesa: 26-11-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

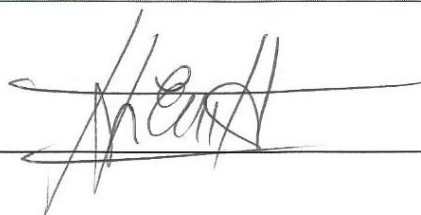
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

JOÃO CARLOS CARDOSO ALONSO

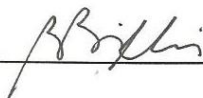
Orientador PROF. DR. WAGNER EDUARDO MATHEUS

MEMBROS:

1. PROF. DR. WAGNER EDUARDO MATHEUS



2. PROF. DR. ATHANASE BILLIS



3. PROF. DR. JOSÉ CARLOS SOUZA TRINDADE FILHO



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 26 de novembro de 2013

Dedico este trabalho...

*A Deus,
por estar sempre presente na realização deste sonho.*

*Aos meus pais, João e Maria Benita, pelo amor e dedicação voltados a
minha educação, a grande herança minha e de meus irmãos.*

Aos meus irmãos, Isabel e Fernando pelo apoio e presença constante.

*A minha esposa Anieli, pelo amor, compreensão e
incentivo a minha evolução profissional.*

*Aos meus filhos Mariana e Lucas, meus melhores presentes,
razão maior para eu lutar e semear bons exemplos.*

*A minha avó, Maria Clarinda, exemplo de mãe e avó.
Primeira pessoa a acreditar que um dia seria um médico...*

Aos meus avós João, Isabel e Júlio. Saudades eternas.

Agradecimentos

- *Ao Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus, pela oportunidade e confiança, além de sua atenção e conhecimentos compartilhados comigo.*
- *Ao Dr. Fabiano André Simões. Tudo começou com o seu incentivo e apoio incessante. Meu mestre sempre e pessoa genial.*
- *Ao Prof. Dr. Wagner José Fávaro, pelos ensinamentos, paciência e dedicação. Uma mente brilhante.*
- *Ao Prof. Dr. Ubirajara Ferreira, pela apoio e valioso conhecimento compartilhado.*
- *Ao Dr. Patrick Vianna pela grande ajuda na análise biomolecular, elaboração e discussão do trabalho.*
- *Aos Drs. Leonardo de Oliveira Reis e Ronald Finamor Rejowski, pela colaboração, incentivo e amizade.*
- *Ao Dr. Gilson Barreto pelo apoio, motivação, conselhos e amizade.*
- *Aos Drs. Helder Cardoso Silveira, Dario Victor Labbate, Daniel Carvalho, Hilton Mazzini, Heitor Barcelos, Célia Simões, Alexandre Grieco, Christiano Costacurta, João Antonio Delai, Cláudio Pagotto, Vitor Pagotto e Ana Silvia Menezes pelo apoio e amizade*
- *À Magali Codogno Maciel, auxiliar de enfermagem. Personagem imprescindível na elaboração deste trabalho, convocação dos pacientes, auxílio nas biópsias, incentivo. Serei eternamente grato.*
- *À Prefeitura Municipal, Secretaria da Saúde e Comissão de Ética Médica do Hospital Municipal de Paulínia, por permitirem, apoiarem e acreditarem no meu trabalho.*
- *Aos funcionários do Hospital Municipal de Paulínia, especialmente Marta e Walker da Urologia; Lúcia e Adalberto do laboratório; Marilza, Deise, Isabel, Nerci e Valtinho do Centro Cirúrgico; Hélen e Pedrina do Centro de Oncologia.*
- *À Disciplina de Uro-oncologia e Instituto de Biologia da Unicamp por permitirem este trabalho e as análises biomoleculares.*
- *À Farmácia Botica Antiga de Paulínia, pela manipulação e encapsulamento dos fármacos.*
- *A todos os pacientes que aceitaram participar deste trabalho.*
- *Aos meus sogros Walter e Margarete, meu cunhado André e a “Madi” Angélica pela ajuda com as crianças, sempre com muita disposição, dedicação e amor.*

Resumo

Introdução: Os andrógenos, além de desempenhar um papel importante no desenvolvimento e no crescimento da próstata, também são responsáveis pelo surgimento e progressão de lesões prostáticas. Portanto, as ações desses hormônios podem ser antagonizadas impedindo a conversão irreversível de testosterona em dihidrotestosterona, por meio da inibição da 5 α -redutase. Neste contexto, os objetivos deste estudo foram caracterizar os efeitos clínicos e morfofuncionais da dutasterida, um inibidor de 5 α -redutase, em receptores de hormônios esteroides no tecido da próstata humana normal, bem como para verificar a viabilidade desses receptores como potenciais marcadores para o manejo clínico dos pacientes em uso de dutasterida. **Métodos:** estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado que avaliou 49 homens com idades entre 45 e 70 anos, sem alterações no exame de toque retal e com dosagens de PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml. Estes pacientes foram submetidos a biópsia de próstata guiada pelo ultrassom transretal, e após ter sido descartada neoplasia de próstata, foram divididos em dois grupos recebendo dutasterida (n=25) ou placebo (n=24). Os pacientes foram avaliados clinicamente a cada trimestre e, ao final de 12 meses, submetidos a novos testes laboratoriais e análise histopatológica por nova biópsia da próstata. **Resultados:** Os resultados não mostraram variações significativas nos níveis de estrógeno, testosterona séricos e índice de massa corporal em ambos os grupos, bem como de ER α (receptor estrogênico α). No entanto, a imunorreatividade para AR (receptor androgênico) e ER β (receptor estrogênico β) foram significativamente maiores no grupo dutasterida em relação ao grupo placebo, acompanhado por uma redução significativa do volume da próstata e dos níveis de PSA séricos no grupo dutasterida. Além disso, ambos os índices de proliferação e apoptose também foram significativamente maiores no grupo dutasterida, porém a razão proliferação/apoptose foi significativamente menor neste grupo, indicando assim predominância de apoptose. **Conclusão:** O tratamento com dutasterida mostrou distintas reatividades no tecido prostático normal, apontando a importância da ativação de ER β no mecanismo apoptótico, propiciando efeito protetor no tecido prostático normal, indicando ser este receptor um importante mediador para o seguimento clínico de pacientes em uso de dutasterida.

Abstract

Introduction: The androgens, besides playing an important role in prostate development and growth, are also responsible for the development and progression of prostatic lesions. Therefore, preventing the irreversible conversion of testosterone into dihydrotestosterone by inhibiting 5 α -reductase can antagonize the actions of these hormones. In this context, the aims of this study were to characterize the clinical and morphofunctional effects of 5 α -reductase inhibitor, dutasteride, on steroid hormone receptors in the human normal prostate tissue, as well as to verify the viability of these receptors as potential markers to clinical management of patients on dutasteride use. **Methods:** Prospective, randomized and double-blind study, evaluating 49 men with ages between 45 and 70 years, no alterations in digital rectal examination and PSA levels between 2.5 and 4.0 ng/ml. These patients underwent prostate biopsy guided by transrectal ultrasound (TRUS) with prostate neoplasia ruled out and it has divided into two groups receiving dutasteride (n=25) or placebo (n=24). Patients were clinically assessed every three months and at the end of 12 months undergoing new laboratory tests, prostate rebiopsy, histopathological and clinical analysis. **Results:** The results did not show significant variations in serum estrogen and testosterone levels and body mass index in both dutasteride and placebo groups, as well as their ER α (α estrogen receptor). However, AR (androgen receptor) and ER β (β estrogen receptor) immunoreactivity were significantly higher in the dutasteride group in relation to placebo group, followed by a significant reduction in prostate volume performed by TRUS and total serum PSA levels in the dutasteride group when compared to placebo group. Furthermore, both proliferative and apoptotic indices were significantly higher in the dutasteride group in relation to placebo group. However, the proliferation/apoptotic ratio was significantly lower in the dutasteride group, indicating predominance of apoptotic process. **Conclusion:** The dutasteride treatment led to distinct reactivities in the normal prostate tissue, indicating different signals to the dynamics of the prostate and pointed out the importance of ER β pathways in the activation of apoptosis. Taken together, these data demonstrated that dutasteride treatment exerted protective effect in the normal prostate via ER β , indicating this receptor as important mediator to clinical management of patients on dutasteride use.

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

5-AR	Enzima 5 α -redutase
5-ARI(s)	Inibidor (es) da enzima 5 α -redutase
(8 β -VE2)	Agonista ER β específico
17 β HSD6	17 β hidroxiesteroide desidrogenase
AR	Receptor de andrógono
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
AUA	Associação Americana de Urologia
CaP	Câncer de próstata
CombAT	<i>Combination of Avodart[®] and Tamsulosin</i>
DHT	Dihidrotestosterona
EAU	Associação Europeia de Urologia
EDP	Exame dígito-prostático
EMT	Transição epitélio-mesenquimal
ER	Receptor de estrógeno
ER α	Receptor de estrógeno α
ER β	Receptor de estrógeno β
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GSK3 β	Glicogênio sintase quinase 3 β
HBP	Hiperplasia benigna da próstata
HIF-1 α	Fator induzido por hipóxia-1 α
HMP	Hospital Municipal de Paulínia
IIEF-5	<i>International Index of Erectile Function-5</i>
IMC	Índice de massa corporal
IPSS	<i>International prostate symptom score</i>
ITU	Infecções do trato urinário
LUTS	<i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>
MTOPS	<i>Medical Therapy of Prostatic Symptoms</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NIP	Neoplasia Intraepitelial Prostática
PCPT	<i>Prostate Cancer Prevention Trial</i>
PKB ou AKT	Proteína quinase B
PSA	Antígeno prostático específico
REDUCE	<i>Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events Trial</i>
TdT	<i>Terminal deoxynucleotidyl transferase</i>
TRUS	Transrectal ultrasound
USG	Ultrassom
VEGF	Fator endotelial de crescimento vascular

Lista de Figuras

Figura 1. Papéis relativos do estrógeno, via diferentes subtipos de ER, durante o desenvolvimento da próstata.....	17
Figura 2. Regulação da EMT por ER β	20
Figura 3. Ação dos inibidores da 5 α -redutase.....	23
Figura 4. Descrição simplificada da função de estrógenos e andrógenos e seus receptores correspondentes durante a carcinogênese da próstata.....	26
Figura 5. Cápsulas contendo o princípio ativo (dutasterida 0,5 mg) ou excipiente (placebo).....	32
Figura 6. Equipamentos utilizados para a realização de Ultrassom Transretal da Próstata e Biópsias, com medidas e aspectos morfológicos da mesma.....	34
Figura 7. Análise geral da amostra.....	38
Figura 8. (A) Variação do Antígeno Prostático Específico (PSA), (B) variação do estrógeno, (C) variação de testosterona.....	40
Figura 9. Imunomarcção da zona periférica da próstata.....	42
Figura 10. Índice Proliferativo e Apoptótico.....	43
Figura 11. Razão Proliferação e Apoptose.....	43

Lista de Tabelas

Tabela 1. Comparação de diretrizes recomendadas para uso de 5-ARIs.....	28
Tabela 2. Características dos Anticorpos Primários para Imunomarcção e <i>Western Blotting</i>	36
Tabela 3. Relação Proliferação/Apoptose, Ultrassom Prostático e Índice de Massa Corporal nos grupos Placebo e Dutasterida.....	39
Tabela 4. Imunomarcção de antígenos (intensidade) em células epiteliais da zona periférica da próstata nos grupos Placebo e Dutasterida.....	41

Sumário

Resumo	ix
Abstract	x
1. Introdução	16
1.1 Próstata	16
1.2 Próstata e Hormônios	17
1.3 Lesões Prostáticas	20
1.4 Inibidores da enzima 5 α -redutase: a dutasterida	22
1.4.1 Inibidores da 5 α -redutase e câncer de próstata	23
1.4.2 Inibidores da 5 α -redutase e HBP	27
1.4.3 Efeitos adversos da dutasterida	29
2. Objetivos	30
3. Pacientes e Métodos	31
3.1 Seleção dos Pacientes	31
3.1.1 Critérios de Inclusão	31
3.1.2 Critérios de Exclusão	31
3.2 Desenho Experimental	32
3.3 Ultrassom Transretal da Próstata e Biópsias	33
3.4 Análises Anatomopatológicas	34
3.5 Imunomarcagem para AR, ER α , ER β e Ki-67	35
3.6 Contagem de Células Ki-67 Positivas e Determinação do Índice Proliferativo	36
3.7 Detecção da Apoptose e Determinação do Índice Apoptótico	36
3.8 Análises Estatísticas	37
4. Resultados	38

4.1 Análise Geral da Amostra	38
4.2 Ultrassom Prostático e Índice de Massa Corporal	39
4.3 Análise Sérica de PSA, Testosterona e Estrógeno	39
4.4 Imunohistoquímica para AR, ER α , ER β	41
4.5 Contagem de Células Ki-67 Positivas e Detecção de Apoptose	43
5. Discussão	44
6. Conclusões	50
7. Referências Bibliográficas	51
8. Anexos	61
8.1 Entrevista/Avaliação	61
8.2 Consentimento Informado Para Participar em Estudo	62
8.3 Consentimento Informado Para Biópsia de Próstata	64
8.4 Randomização	65
8.5 IPSS	66
8.6 IIEF-5	67
8.7 Características da população estudada	68
8.8 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	69

1. Introdução

1.1 Próstata

A próstata é uma glândula sexual acessória masculina presente em todas as ordens de mamíferos (1,2). Na espécie humana encontra-se ao redor da uretra, inferiormente à bexiga urinária, e são descritas três regiões glandulares: zona periférica, zona central e região pré-prostática, todas envoltas por uma fina camada fibromuscular (1,2).

O epitélio prostático é formado por células colunares, cujo citoplasma apresenta complexo de Golgi, retículo endoplasmático granular, grânulos de secreção e mitocôndrias. Entremeadas às células epiteliais evidenciam-se as células basais, intimamente relacionadas ao transporte e distribuição de substâncias entre os compartimentos epitelial e estromal (3,4,5).

O estroma prostático é formado por um complexo arranjo de células estromais e matriz extracelular associado a fatores de crescimento, moléculas reguladoras e enzimas de remodelação, as quais provêm sinais biológicos gerais e exercem influências mecânicas sobre as células epiteliais (6,7,8). Vasos sanguíneos, terminações nervosas e células imunes também são partes integrantes do estroma (6,7), bem como fibroblastos e células musculares lisas. A principal função destas é sintetizar componentes estruturais e reguladores da matriz extracelular, uma rede de proteínas fibrilares, glicoproteínas adesivas e proteoglicanos (6,7,9,10), que funciona como um reservatório de fatores de crescimento ativos e latentes (6,7,11). Além disso, componentes estruturais como colágeno e fibras elásticas proporcionam rigidez mecânica e flexibilidade ao tecido. Assim, em associação, células estromais e matriz extracelular criam um microambiente que regula o crescimento e diferenciação funcional das células adjacentes, desempenhando importante papel na manutenção da forma e função tecidual (6,7,12,13).

A interação epitélio-estromal tem papel primordial na manutenção da estrutura e funcionamento da glândula prostática (14). Baseando-se em aspectos morfológicos, funcionais e embriológicos, esta interação pode ser considerada como única unidade funcional (15,16). A membrana basal é o ponto de união dessa interação oferecendo suporte mecânico e fisiológico ao epitélio secretor (16,17). O desequilíbrio da interação

epitélio-estromal na glândula prostática favorece a formação do carcinoma prostático (18). As células estromais associadas às células tumorais respondem aos andrógenos e fatores de crescimento levando a interrupção da homeostase epitélio-estromal, o que desencadeia processos de crescimento, migração, angiogênese, apoptose e metástases tumorais (13,19,20,21).

1.2 Próstata e Hormônios

A morfogênese, a manutenção da atividade funcional e da morfologia, a proliferação e a diferenciação das células da próstata são reguladas pelos andrógenos (18,22,23). O desenvolvimento andrógeno-dependente do sistema urogenital masculino ocorre via interações epitélio-estroma no qual o andrógeno orienta o desenvolvimento epitelial através de mecanismos parácrinos, mediados por receptores androgênicos no estroma glandular (24). Os andrógenos expressam seus efeitos biológicos através da interação com receptores intracelulares específicos, sendo que o complexo receptor-hormônio, associado à cromatina nuclear, regula a expressão do gene específico (25).

A testosterona e a dihidrotestosterona (DHT) são os principais andrógenos a induzir a diferenciação prostática (26,27). A DHT é resultante da conversão da testosterona através da enzima 5 α -redutase (5-AR) (25,27). Embora, a testosterona e a DHT utilizem o mesmo receptor de andrógeno (AR) para atuarem no tecido prostático, essas ações parecem estar associadas a diferentes funções teciduais. As ações do complexo testosterona-AR são a regulação de gonadotropina, a espermatogênese e a estimulação do ducto de Wolff durante a diferenciação sexual. Em contraste, o complexo DHT-AR regula a virilização externa e a maturação sexual na puberdade. Além disso, a ativação de sinalização via AR e a ligação DHT-AR também afeta o crescimento da próstata e sua diferenciação (25,27). Tanto a testosterona quanto a DHT são capazes de manter a atividade prostática, porém a DHT é 10 vezes mais potente que a testosterona, devido a sua dissociação do AR ser mais lenta (28).

Apesar de a próstata ser, primariamente, regulada por andrógenos, o seu desenvolvimento, tanto em humanos como em roedores, é sensível a outros hormônios, como os estrógenos, que atuam sinergicamente à testosterona influenciando tanto as

funções normais do órgão quanto as alterações patológicas (18,29). Os estrógenos possuem efeitos antiandrogênicos e regulam negativamente o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com redução da produção de andrógenos pelas células de Leydig e decorrente involução do epitélio prostático e crescimento estromal em animais adultos (30).

A descoberta do receptor de estrógeno α (ER α) como mediador dos efeitos estrogênicos, por Elwood Jensen em 1958, teve implicações muito importantes em termos de diagnóstico e terapêutica. O ER α é expresso numa variedade de tecidos, como mama, fígado e osso. No entanto, na próstata humana adulta, o ER α é apenas expresso em células do compartimento estromal, e não no epitélio luminal. Quase 40 anos depois, um novo receptor de estrógeno foi identificado por Gustafsson e colaboradores na próstata de ratos, posteriormente chamado receptor de estrógeno β (ER β). Além da próstata, a expressão de ER β foi descoberta em tecidos como osso, ovário, pulmão e mama. Em geral, os dois subtipos de ER têm sido relatados como tendo funções diferentes e, por vezes, antagonizando um ao outro em contextos fisiológicos (31).

A biossíntese de estrógenos ocorre a partir de um substrato androgênico, por meio da aromatização desse hormônio pela enzima aromatase (32,33,34). Os efeitos estrogênicos na próstata são resultados da ligação desses hormônios com ER α no estroma, e com ER β no epitélio (18,35). Segundo Risbridger et al. (35), utilizando tecido prostático recombinante de roedores adultos *knockout* para ER α ou ER β , a resposta estrogênica completa no tecido prostático requer mecanismos parácrinos, tanto mediados por receptores α do estroma como receptores β do epitélio.

Estudos envolvendo os ER β têm adicionado mais um nível de complexidade nos mecanismos de ações dos estrógenos na próstata (30). Experimentos caracterizaram importante envolvimento dos ER β nos mecanismos prostáticos, conjuntamente às ações exercidas pelos ER α , sendo os efeitos estrogênicos produto de um balanço dinâmico entre ER α e ER β (30,36). Os ER β são expressos especialmente nas células epiteliais basais da próstata normal, sendo que essa subpopulação celular mostra importante propriedade biológica sobre as células epiteliais, além de envolvimento na carcinogênese (23,30,37).

Segundo Adams et al. (36), os receptores estrogênicos β , em conjunto com os hormônios androgênicos, podem mediar diversos efeitos sobre a proliferação epitelial prostática, primeiramente promovendo a proliferação celular em períodos iniciais gestacionais e, após isso, agindo de forma a limitar o crescimento celular em períodos tardios gestacionais em fetos humanos. Estudos demonstraram que o ER β é suprarregulado por andrógenos (36,38).

Com o aumento de andrógenos testiculares durante a puberdade, os estrógenos que atuam através do ER β podem equilibrar os efeitos dos andrógenos na regulação da proliferação celular e prevenção da hiperplasia e hipertrofia prostática, um papel consistente com o início tardio de expressão ER β durante a diferenciação funcional do epitélio prostático, que aparece para promover ações benéficas de estrógeno. Este cenário de efeitos opostos de estrógenos pelos dois subtipos de receptores também precisa ser equilibrado com as ações dos andrógenos. Este é o lugar onde a noção de um equilíbrio estrógeno/andrógeno torna-se crítico, além do equilíbrio temporal entre a expressão e as ações de cada receptor de estrógeno (Figura 1).

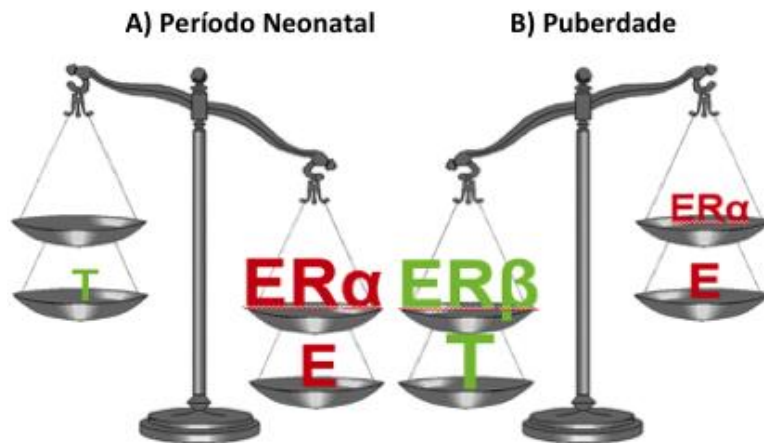


Figura 1. Papéis relativos do estrógeno, via diferentes subtipos de ER, durante o desenvolvimento da próstata. A ação do estrógeno (E) na próstata é um balanço fino, ditado por níveis hormonais temporais e expressão de receptor de estrógeno α (ER α) e receptor de estrógeno β (ER β). ER α é o receptor de estrógeno predominantemente expresso durante o desenvolvimento neonatal, e, em conjunto com as baixas taxas de testosterona (T) neste período, resulta num saldo de ação estrogênica deslocada para ER α . (A). Mais tarde, durante a puberdade e após, ER β é o receptor de estrógeno predominantemente expresso. Andrógenos testiculares também aumentam, e os

estrógenos, atuando via ER β , equilibram os efeitos dos andrógenos e previnem a hiperplasia e a hipertrofia (B). A proporção relativa de hormônio e de receptores são indicados pelo tamanho da letra. Adaptado de McPherson et al. (39).

O papel do ER α na próstata tem sido extensivamente estudado por vários grupos ao longo dos anos. O que emergiu destes estudos é que o ER α não só desempenha um papel importante na próstata, mas também parece mediar efeitos adversos em vez de efeitos benéficos. Estudos utilizando camundongos demonstraram que o estrógeno induz alterações displásicas e subsequente desenvolvimento de lesões pré-malignas mediadas especificamente por ER α , e não pelo ER β , e ainda, que esses efeitos aberrantes são atenuados na ausência de ER α , mas não na ausência de ER β (40). Em relação ao câncer, foi observada a ação antiproliferativa dos ER β , levando a um aumento da apoptose. Na ausência de ER β ou atividade estrogênica, ocorre aumento da proliferação de células epiteliais da próstata e apoptose reduzida (41,42,).

Charles Huggins recebeu o Prêmio Nobel em 1966, demonstrou que o câncer de próstata (CaP) responde à administração de estrógeno ou retirada de andrógenos (43). Infelizmente, a inibição da função de andrógeno, com ou sem quimioterapia citotóxica, é paliativa, mas não curativa. Essa inibição continua a ser o pilar do tratamento para CaP metastático, porque não surgiram novos alvos moleculares validados para esta doença nos últimos 50 anos. Os estrógenos, por meio da interação com os seus receptores, regulam o crescimento e desenvolvimento tanto da glândula mamária como do sistema reprodutor masculino.

O ER α é predominantemente localizado no estroma prostático, e os seus efeitos sobre os epitélios são considerados indiretos (44). Em contraste, o ER β é expresso no compartimento epitelial da glândula e pode regular a proliferação e diferenciação epitelial (45,46,47,48,49). O comportamento de ER β humano em CaP é de grande interesse porque há uma relação inversa entre a expressão de ER β e a progressão de CaP para graus de Gleason altamente agressivos (22,50). Tendo em conta estes dados, existe a hipótese de que ER β funcionaria como um "porteiro" do fenótipo epitelial e estaria envolvido na regulação do CaP mediada pela transição epitélio-mesenquimal (EMT).

O ER β , quando ativado pelo seu ligante específico 3 β -Adiol, mantém um fenótipo epitelial e reprime características mesenquimais da EMT nas células de câncer da próstata (51).

Embora seja tentador invocar a EMT como uma base para o comportamento de células de câncer agressivo *in vivo*, esta área permanece controversa. Não há nenhuma evidência convincente para a conversão de células epiteliais em linhagens de células mesenquimais em tumores humanos. Além disso, estas alterações podem ser altamente sensíveis às alterações do microambiente, tais como a hipóxia.

Mak et al. (51) mostraram que ER β promove a desestabilização de fator induzido por hipóxia-1 α (HIF-1 α) e inibição da transcrição do fator endotelial de crescimento vascular (VEGF). Perda de ER β , portanto, aumenta a produção de VEGF, que se liga no receptor de VEGF neuropilina-1. Isto, por sua vez, conduz à ativação da proteína quinase B (PKB ou AKT), inativação da glicogênio sintase quinase 3 β (GSK3 β), e, finalmente, à localização nuclear de Snail1, o que promove uma alteração na EMT, caracterizada pela perda de E-caderina e aumento da expressão de vimentina. É importante ressaltar que os autores mostram que o alto grau de Gleason (pouca diferenciação) em carcinomas da próstata exibe diminuição dos níveis de ER β , HIF-1 α , VEGF e Snail1 nuclear; nas lesões de baixo grau, pelo contrário, ocorre aumento nestes níveis. Níveis do mRNA de ER β podem apresentar-se reduzidos em CaP hormônio-refratário, apoiando a afirmação da perda de ER β com a progressão da doença (52).

Este mesmo estudo (51) levanta a possibilidade de que a mensuração de ER β e marcadores EMT pode contribuir na subclassificação de pacientes com escores de Gleason intermediários em grupos com alto ou baixo risco de progressão e, daí, orientar a tomada de decisão terapêutica (Figura 2).

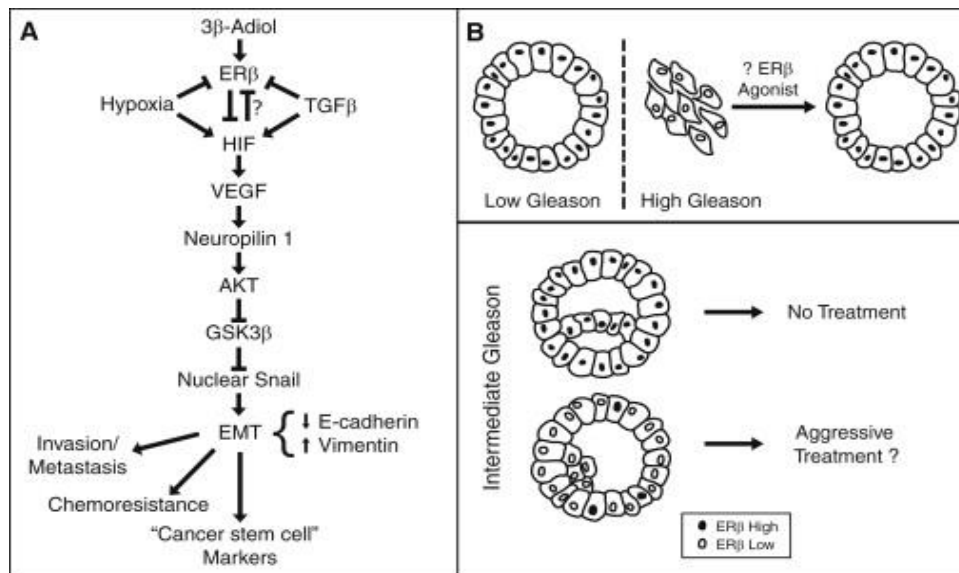


Figura 2. Regulação da EMT por ERβ. (A) Ilustração esquemática da ativação do ERβ pelo seu ligante, 3β-Adiol, levando à inibição do HIF e supressão de uma EMT. (B) ERβ e sua associação com as diferenças biológicas no câncer da próstata. Lesões de baixo grau normalmente têm altos níveis de ERβ, enquanto lesões de alto grau têm baixos níveis de ERβ. O tratamento com um agonista do ERβ poderia favorecer a diferenciação das lesões de alto grau. O “status” do ERβ poderia também, no decorrer do tempo, ser utilizado como um prognóstico para os pacientes com lesões de grau intermediário e, assim, a necessidade de terapia mais agressiva. Adaptado de Loda e Kaelin (53).

Finalmente, pode haver efeitos salutares de estrógeno, mediado pelo ERβ, no câncer de próstata? Perguntas como esta podem, eventualmente, adicionar um novo capítulo na história iniciada por Huggins.

1.3 Lesões Prostáticas

A morfologia e a fisiologia da próstata têm sido objetos de particular atenção devido à prevalência de condições patológicas que atingem esse órgão, especialmente a hiperplasia benigna (HBP) e o CaP (54,55).

A HBP acomete expressiva parcela da população masculina após os 45 anos de idade, trazendo transtornos significativos para o paciente e impactando diretamente em sua qualidade de vida. Caracteriza-se por uma proliferação predominantemente estromal e, embora um aumento substancial do epitélio também ocorra, a integridade regional da glândula é mantida (28). O processo de senescência e a presença de testosterona

representam as determinantes mais importantes para o desenvolvimento da HBP (56), que resulta provavelmente de vários mecanismos interativos, dentre os quais a ação da DHT (57). Esse hormônio se liga a AR nucleares, formando um complexo que atua sobre genes específicos, iniciando-se processo de transcrição e de síntese das proteínas que modulam a proliferação das células epiteliais. A DHT, além de atuar diretamente no contingente celular epitelial, representa um potente estimulador das células do estroma prostático, levando-as a secretar fatores de crescimento que também promovem a proliferação das glândulas prostáticas (57).

HBP é frequentemente associada com sintomas do trato urinário inferior (LUTS), caracterizados por aumento da frequência urinária e urgência, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, fluxo urinário fraco e interrompido, esforço para iniciar a micção e noctúria. Os sintomas podem ser avaliados por um instrumento designado *International prostate symptom score* (IPSS). Cada um dos sete sintomas (frequência, urgência, fluxo fraco, intermitência, esvaziamento incompleto, força para urinar e noctúria) são quantificados pelo paciente em uma escala de zero a cinco, com base em sua frequência. A pontuação inferior a sete indica sintomas leves; pontuação de oito a dezenove indica sintomas moderados, e uma pontuação superior a 19 indica sintomas graves. Em adição aos sintomas que podem ter impacto negativo sobre a qualidade de vida, a HBP pode resultar em retenção urinária aguda, infecções recorrentes do trato urinário (ITU), cálculos na bexiga, incontinência urinária, hematúria macroscópica e insuficiência renal.

A história natural da HBP é imprevisível em homens individuais. Em um estudo com homens que foram acompanhados durante cinco anos sem tratamento, 31% relataram melhora dos sintomas, enquanto 16% relataram piora sintomática (58). Os homens com HBP sintomática tem um risco de 23% de desenvolvimento de retenção urinária aguda, se deixados sem tratamento (59). Um homem com idade acima de 60 anos com sintomas obstrutivos tem uma probabilidade de 39%, em 20 anos, de ser submetido à cirurgia prostática (60).

Em contraste, o CaP é considerado uma doença epitelial e, frequentemente, estende-se além dos limites anatômicos do órgão (28). O CaP é a segunda maior causa de mortes por câncer na população ocidental masculina, embora sua etiologia não esteja totalmente estabelecida (19).

De todos os tumores malignos detectados nos EUA, 29% originam-se na próstata, numa prevalência muito maior que os cânceres de pulmão (15%) e de cólon (10%) (61). O desenvolvimento do carcinoma prostático é predominantemente de natureza endócrina e a sua incidência aumenta com a idade (54,62).

Estudos clínicos demonstraram que o risco para CaP chega a 22% dos indivíduos com valores séricos de antígeno prostático específico (PSA) entre 2,5 e 4,0 ng/ml, sendo que 16% desses indivíduos apresentaram grau histológico de Gleason 8 (63). Em outro estudo, uma proporção considerável dos homens tinham características patológicas agressivas em peças de prostatectomia radical, mesmo com PSA menor do que 2,5 ng/ml no momento do diagnóstico (64).

1.4 Inibidores da enzima 5 α -redutase (5-ARI(s)): a dutasterida

As enzimas 5 α -redutases estão envolvidas no metabolismo dos esteróides. Três isoenzimas de 5-AR já foram identificadas e codificadas por diferentes genes (SRD5A1, SRD5A2 e SRD5A3). O tipo 1 de 5-AR está localizado predominantemente na pele, fígado, cérebro e próstata. O tipo 2 está presente na próstata, vesículas seminais e epidídimo. A 5-AR do tipo 3 é expressa em CaP e está sendo investigada intensivamente no campo de pesquisa do câncer da próstata. As isoformas 1 e 3 são expressas no CaP e no CaP hormônio-refratário (65), e variações no gene da 5-AR do tipo 2 podem contribuir para o desenvolvimento de câncer da próstata (66).

Os inibidores da 5-AR (5-ARIs) têm sido recomendados como opção terapêutica na diminuição do risco da HBP. A finasterida bloqueia a 5-AR tipo 2 e constitui um agente antiandrogênico muito utilizado em HBP (67,68). Já a dutasterida, atua inibindo a enzima 5-AR tipos 1 e 2. A redução da DHT é de até 95% com o uso da dutasterida contra 70% da finasterida, e com um tempo de ação cinco vezes mais rápido (69). Sua ação inibitória sobre a enzima 5-AR do tipo 1 é 45 vezes mais potente que a finasterida, provocando redução rápida e sustentada nos níveis de DHT, além de apresentar melhor tolerância, com menores efeitos adversos em relação à finasterida (69).

Os pacientes com obstrução mecânica (próstata de grande volume) podem ser tratados com os 5-ARIs, os quais promovem atrofia do epitélio glandular com consequente redução do volume prostático (Figura 3)

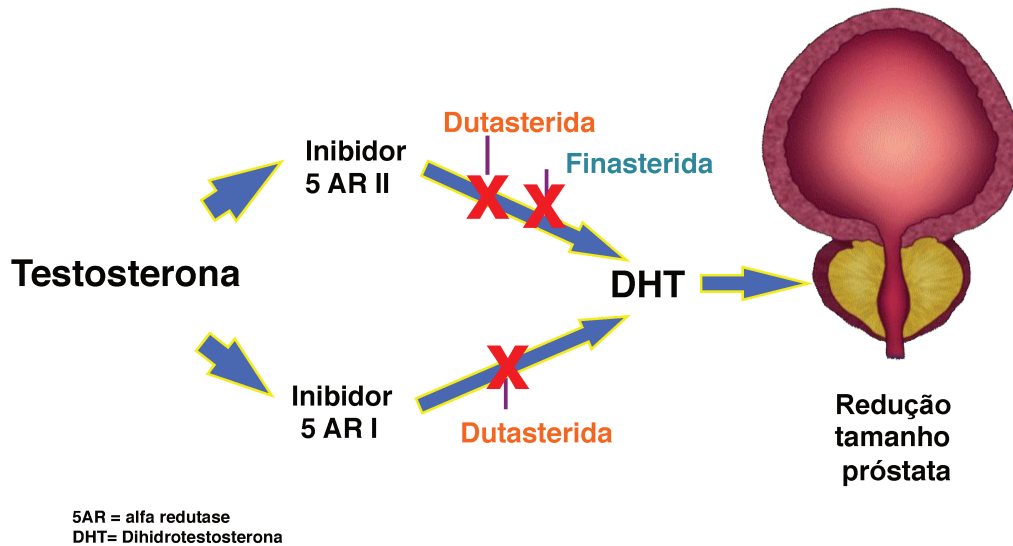


Figura 3. Ação dos inibidores da 5 α -redutase. Inibem a conversão da testosterona em DHT, através dos inibidores tipo 1 e 2 (Dutasterida) e apenas tipo 2 (Finasterida). Adaptado de Andriole et al. (70).

Casos com oclusão mecânica ou funcional por próstatas pouco volumosas podem ser tratados com bloqueadores α -adrenérgicos, que relaxam a musculatura lisa da próstata e colo vesical (56,71,72).

1.4.1 Inibidores da 5 α -redutase e câncer de próstata

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) tem mostrado forte interesse em intervenções preventivas do câncer, aplicáveis à prática clínica (73). A quimioprevenção, uma área de intensa pesquisa, é particularmente relevante para a prática de oncologistas e urologistas, já que a sua aplicação é bem adaptada à clínica e a

tomada de decisão é geralmente compartilhada entre os profissionais da saúde e seus pacientes (73,74).

A dutasterida aumentou significativamente a apoptose em alguns tipos de câncer de próstata em homens tratados por 45 dias ou mais. O tratamento com dutasterida por 6 a 10 semanas antes da prostatectomia também causou uma queda nos volumes tumorais e de Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP). Estes resultados, em combinação com a eliminação quase completa da formação de DHT por ação intraprostática da dutasterida, indicam que este composto pode ter capacidade supressora de tumor prostático e, como tal, poderia ser uma ferramenta valiosa para o tratamento ou prevenção de CaP (75). Estudos demonstraram que não houve alteração na escala de Gleason entre o grupo tratado com dutasterida e o grupo placebo. Infelizmente, a grande maioria dos cânceres da próstata diagnosticados têm uma pontuação de Gleason de 7, e ainda não é possível prever com segurança a sua evolução (53). A escala de Gleason avalia o grau de diferenciação das células de tumor da próstata: a soma do padrão predominante de Gleason (primário) com o padrão secundário resulta na classificação final de Gleason (dimensionada entre 2 e 10). Pacientes com um escore de Gleason ≤ 6 quase que invariavelmente tem um curso benigno, não-agressivo, enquanto os pacientes com uma pontuação de Gleason > 8 estão sob alto risco de recorrência e morte. Outros trabalhos demonstraram que a dutasterida reduziu a área epitelial em relação à estromal em tecidos prostáticos neoplásicos e levou à involução e retração epitelial na HBP (75,76,77). Diante do exposto, há evidências no uso da dutasterida como quimioprevenção do CaP.

Os efeitos dos 5-ARIs na prevenção do CaP foram analisados em dois grandes estudos, *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events Trial* (REDUCE) e *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), há cerca de 10 e 20 anos, respectivamente. O REDUCE examinou o efeito da dutasterida na incidência de CaP detectado em biópsias de homens com maior risco da doença durante o período de quatro anos (70). Já o PCPT avaliou a possível relação dos efeitos da finasterida na redução da prevalência do CaP de próstata entre homens inicialmente saudáveis durante o período de estudo de sete anos (78).

PCPT e REDUCE demonstraram uma diminuição do número total de CaP em relação ao placebo de 25% e 23%, respectivamente. Porém a redução global do risco foi decorrente da redução em tumores de baixo grau e houve aumento no número de tumores

de alto grau detectados por biópsias nos homens tratados com 5-ARIs (79). Diversas hipóteses foram sugeridas para explicar esse aumento: viés de detecção com base no volume de próstata, exclusões excessivas de pacientes do braço placebo devido ao desenho do estudo, melhora na sensibilidade do PSA, etc.

Apesar das reduções documentadas na incidência global de CaP, os 5-ARIs estão no centro de uma disputa. A ASCO e a Associação Americana de Urologia (AUA) apresentaram diretrizes clínicas para o uso de 5-ARIs para a quimioprevenção do CaP em 2008. Em 2012, ambas as entidades eliminaram a quimioprevenção das principais "Diretrizes Clínicas", devido a não-aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso de dutasterida na quimioprevenção do CaP.

Todos os investigadores concordam que 5-ARIs reduzem a incidência de CaP de baixo grau, mas a sua utilização para o CaP de alto grau é controversa. Não é claro se os 5-ARIs produzem o CaP de alto grau ou se aumenta a taxa de detecção de câncer da próstata de alto grau. Análise adicional dos dados PCPT sugeriu a segunda opção, já que os 5-ARIs reduzem o tamanho da próstata e promovem maior sensibilidade da biópsia de próstata (26,27).

O Instituto Nacional do Câncer (NCI) e a ASCO definem quimioprevenção como a supressão ou atraso de desenvolvimento de câncer ou recorrência do câncer por uma substância natural, sintética ou biológica (80). Os 5-ARIs ainda permanecem como os agentes quimiopreventivos mais promissores para o CaP (81).

Várias teorias têm sido propostas para explicar o aumento dos cânceres de alto grau pelos 5-ARIs. A redução da ativação do ER β pode oferecer uma explicação. O metabólito da 5 α -dihidrotestosterona, o 5 α -androstano-3 β , 17 β -diol (3 β -androstano-3 β , 17 β -diol) foi identificado como um ligante natural para o ER β na próstata (30). Ao bloquear a síntese de 5 α -dihidrotestosterona, os 5-ARIs também bloqueiam a síntese de 3 β -androstano-3 β , 17 β -diol, contribuindo assim para um ER β não ativo (Figura 4).

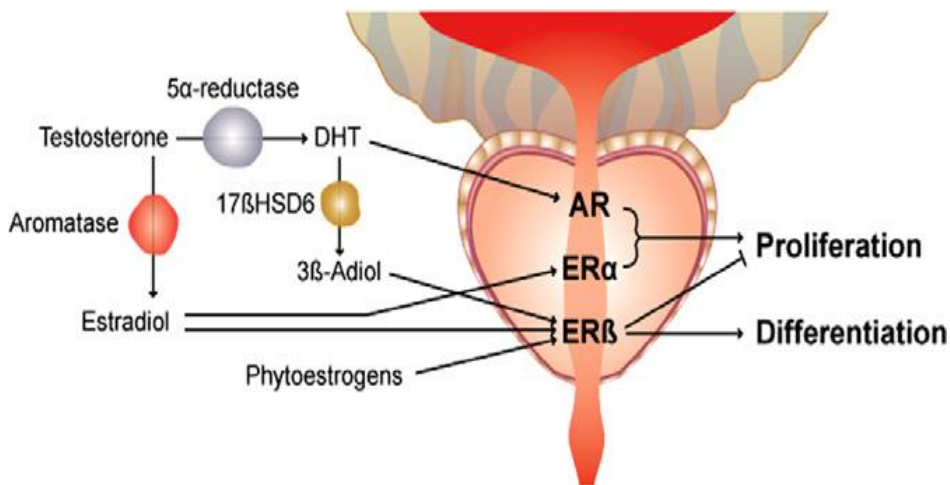


Figura 4. Descrição simplificada da função de estrógenos e andrógenos e seus receptores correspondentes durante a carcinogênese da próstata. A testosterona é convertida em estrógeno pela enzima aromatase. Este, por sua vez, se liga ao receptor de estrógeno α ou β (ER α ou β) na próstata. A testosterona também é convertida no andrógeno mais potente dihidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase, em tecidos reprodutivos. DHT ativa o receptor de andrógeno (AR), mas também é convertido em 3 β -androstanodiol pela 17 β hidroxisteroide desidrogenase (17 β HSD6). Em termos de proliferação, os dados atuais apontam para um papel estimulatório combinado entre receptor de estrógeno ER α e de andrógenos na próstata enquanto o ER β inibe a proliferação e estimula a diferenciação. Ambos os receptores de estrógeno possuem afinidade para estradiol enquanto fitoestrógenos e 3 β -androstanodiol ativam seletivamente o ER β . Adaptado de Hartman et al. (31).

Os 5-ARIs são provados eficazes para o tratamento da HBP. Com base na discussão anterior, um agonista seletivo de ER β , talvez em associação com um 5-ARI, seria a combinação ideal para a prevenção da HBP e CaP invasivos (53). A evidência experimental aponta fortemente para uma função supressora de tumor e, portanto, o receptor ER β deve também ser considerado como um alvo na fase tardia da doença. A supressão de ER β previne a diferenciação do epitélio. Esse mecanismo poderia explicar a maior incidência de tumores pouco diferenciados em grupos de tratamento com 5-ARIs (49,79)

1.4.2 Inibidores da 5 α -redutase e HBP

Os 5-ARIs disponíveis são a finasterida e a dutasterida, e têm sido muito recomendados como opção na diminuição do risco da HBP.

A AUA e a Associação Europeia de Urologia (EAU) publicaram recomendações para a avaliação de homens com LUTS e o tratamento de homens com HBP sintomática. As terapias médicas recomendadas por esses dois organismos incluem os antagonistas α 1-adrenérgicos: terazosina, doxazosina, tansulosina e alfuzosina; e os 5-ARIs: finasterida e dutasterida (82).

Segundo alguns autores (67,68,83) a finasterida produziu uma diminuição de 15 a 30% no volume da glândula após seis meses de tratamento. Isso promove alívio dos sintomas em 30 a 35% dos pacientes e esta melhora, em geral, torna-se aparente após três ou quatro meses de tratamento.

Estudo com a dutasterida reduziu significativamente a incidência de progressão clínica da hiperplasia benigna da próstata em quatro anos, com redução do risco relativo de mais de 50% e um perfil de efeito colateral aceitável (84).

Dados de estudo clínico duplo-cego, de dois anos de acompanhamento demonstraram que a dutasterida é bem tolerada, com um perfil comparável com a do placebo. A exceção é incidência ligeiramente elevada de disfunção erétil, diminuição da libido, distúrbios de ejaculação e ginecomastia. A dutasterida reduziu as concentrações séricas de PSA total em torno de 50% após seis, 12 e 24 meses de tratamento. O perfil de segurança da dutasterida não difere da finasterida. Além disso, quando a dutasterida foi utilizada em combinação com um bloqueador α 1-adrenérgico, os perfis de eventos adversos relacionados com os fármacos foram semelhantes com o uso dos agentes individualmente (85).

O estudo MTOPS, que associou finasterida e doxazosina (86), bem como o CombAT, combinação de dutasterida e tansulosina (87), mostraram que a combinação de 5-ARIs e bloqueadores α 1-adrenérgicos pode interromper a progressão da HBP entre os homens com sintomas do trato urinário inferior moderados a graves, aumentando o benefício observado em homens com a próstata aumentada.

Os 5-ARIs têm sido desenvolvidos para o tratamento de HPB, e o uso em longo prazo de finasterida (20 anos) e dutasterida (10 anos) demonstrou a sua utilidade e

segurança para sintomas moderados a graves para esta doença. Os 5-ARI induziram consistente redução do tamanho da próstata e melhora da taxa de fluxo urinário. Muitos investigadores estudam o envolvimento de 5-ARIs para prevenir o CaP, embora 5-ARIs ainda não foram aprovados para prevenção do CaP (88).

A Tabela 1 resume as orientações específicas das sociedades para o uso de 5-ARIs para LUTS e aumento da próstata:

Tabela 1. Comparação de diretrizes de recomendação para uso de 5-ARIs

AUA (2010)	A combinação de um α -bloqueador e 5-ARIs (terapia combinada) é um tratamento adequado e eficaz para pacientes com sintomas do trato urinário baixo (LUTS) com aumento do volume da próstata ao USG, PSA aumentado e/ou aumento da próstata ao exame dígito-prostático Os 5-ARIs podem ser usados para prevenir a progressão de LUTS secundária a HBP e para reduzir o risco de retenção urinária e cirurgia prostática no futuro. Os 5-ARIs não devem ser usados em homens com LUTS sem próstata aumentada. Os 5-ARIs são um tratamento adequado e efetivo para homens com LUTS secundário a HBP que tem próstata volumosa.
EAU (2012)	Os 5-ARIs devem ser oferecidos para homens com LUTS moderado a severo, e próstata ≥ 40 ml ou aumento da concentração de PSA ($> 1,4 - 1,6$ ng/dl). Os 5-ARIs podem evitar a progressão da doença em relação à retenção urinária aguda e a necessidade de cirurgia da próstata (nível de evidência 1b, Grau A).
CUA (2010)	Os 5-ARIs são adequados e efetivos para tratamento de pacientes com LUTS associados ao aumento da próstata (nível de evidência 1, grau A). Os 5-ARIs em combinação com um α -bloqueador são adequados e efetivos para tratamento de pacientes com LUTS associados ao aumento do volume prostático. A terapia combinada pode efetivamente retardar a progressão da doença sintomática, enquanto a terapia combinada e/ou monoterapia com 5-ARIs pode diminuir o risco de retenção urinária e ou cirurgia prostática (nível de evidência 1, grau A).
NICE (2012)	Oferecer 5-ARIs para homens com LUTS, próstata ≥ 30 g, PSA $\geq 1,4$ ng/mL, e alto risco para a progressão da doença (por exemplo, homem mais idoso). Considerar a oferta de combinação de 5-ARIs com α -bloqueador para os pacientes com LUTS moderados a graves, tamanho da próstata ≥ 30 g e PSA $\geq 1,4$ ng / mL.

5-ARIs: inibidores da 5 α -redutase; AUA: Associação Americana de Urologia; EAU: Associação Europeia de Urologia; CUA: Associação Canadense de Urologia; NICE: Instituto Nacional para a Excelência em Cuidados com a Saúde. Adaptado de Kang e Chung (88)

1.4.3 Efeitos adversos da dutasterida

Os ensaios clínicos com 5-ARIs apresentam taxas de prevalência de disfunção erétil de 5 a 9%, estando associado com o desejo sexual diminuído e alteração orgásmica. Os pacientes que recebem terapia com 5-ARIs devem ser orientados quanto aos potenciais efeitos adversos sexuais e psicológicos (89). Outros estudos indicam que o uso de 5-ARIs em homens com disfunção sexual não agrava significativamente distúrbios ejaculatórios pré-existentes ou dificuldades de ereção, mas pode prejudicar a sua vida sexual por meio da redução da libido e da ereção espontânea (90).

2. Objetivos

As evidências para o uso da dutasterida na HBP são promissoras, contudo dúvidas ainda persistem quanto aos seus efeitos na próstata de homens com baixo risco para o desenvolvimento de câncer, bem como sua adoção como estratégia terapêutica efetiva e segura na prática clínica. Portanto, os objetivos deste estudo são:

1. Caracterizar os efeitos histofisiológicos da dutasterida sobre os receptores de hormônios sexuais esteroides na próstata humana, bem como verificar a viabilidade desses receptores como marcadores adjuvantes ao PSA.
2. Avaliar e comparar o índice de massa corporal (IMC), o volume da próstata ao ultrassom (USG) transretal, dosagens séricas de hormônios esteroides (estrógeno e testosterona) e de PSA nos dois grupos, estudados ao longo de 12 meses.
3. Quantificar a imunorreatividade de receptores de hormônios sexuais esteroides que se relacionam com balanço apoptótico e proliferativo em tecido prostático, biopsiado antes e após o tratamento com a dutasterida.

3. Pacientes e métodos

3.1 Seleção dos Pacientes

Foram avaliados pacientes provenientes do Ambulatório de Saúde do Homem do Hospital Municipal de Paulínia (HMP), em Paulínia-SP. Os pacientes que procuraram o serviço médico para rotina de próstata, com níveis de PSA entre 2,5 e 4,0 ng/dl, e idade variando entre 45 e 70 anos, assintomáticos ou LUTS leve. Os mesmos foram submetidos aos questionários de avaliação clínica (ANEXO 1), assinaram consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2), realizaram medida do fluxo urinário, coleta de sangue para avaliação laboratorial e finalmente, biópsias prostáticas guiadas por ultrassom transretal realizando-se a medida do volume prostático imediatamente antes das biópsias (ANEXO 3).

3.1.1 Critérios de Inclusão

- consentimento livre e informado para participação neste estudo;
- idade entre 45 e 70 anos;
- níveis de PSA entre 2,5 e 4,0 ng/dl.

3.1.2 Critérios de Exclusão

- manipulação hormonal, uso de α -bloqueador ou 5-ARIs nos últimos 12 meses;
- antecedente familiar de primeiro grau (pai ou irmão) de CaP;
- diagnóstico de CaP prévio ou na biópsia inicial;
- infecção urinária, prostatite ou uso crônico de sonda vesical.

3.2 Desenho Experimental

Em seguida, os pacientes foram divididos em dois grupos:

- 1) Grupo tratado com dutasterida;

Receberam dutasterida 0,5 mg, uma vez ao dia.

- 2) Grupo placebo (controle);

Receberam placebo (excipiente) uma vez ao dia.

O período de seguimento de todos os pacientes foi de doze meses. Para tanto, 10.000 cápsulas contendo o princípio ativo (dutasterida 0,5 mg) ou excipiente (placebo) foram envolvidas em cápsulas e fornecidas por farmácia de manipulação certificada pelo Conselho Federal de Farmácia, em Paulínia-SP, dispensadas trimestralmente.

A divisão dos grupos foi realizada de forma randômica e aleatória, utilizando-se para isto um *software* específico (ANEXO 4). Após esta randomização, os pacientes, de forma “duplo-cego”, receberam as cápsulas que foram designadas “A” e “B”. O paciente e o pesquisador não tinham conhecimento sobre o conteúdo dos frascos; apenas o fornecedor teve tal conhecimento. Cabe salientar que as cápsulas foram fornecidas em diferentes lotes; em cada um deles, duas amostras (uma do frasco A, outra do B) foram mantidas até o final do estudo, para confirmação da composição das cápsulas “A” e “B” (Figura 5). Os lotes foram fracionados de maneira a fornecer cápsulas necessárias para o tratamento trimestral dos pacientes (já que estes foram trimestralmente monitorados), estando os frascos devidamente lacrados de modo que o pesquisador não tinha contato com a medicação fornecida. Os pacientes que não participaram do estudo ou abandonaram o mesmo, continuaram sendo acompanhados de rotina sem qualquer prejuízo ao seu seguimento clínico.

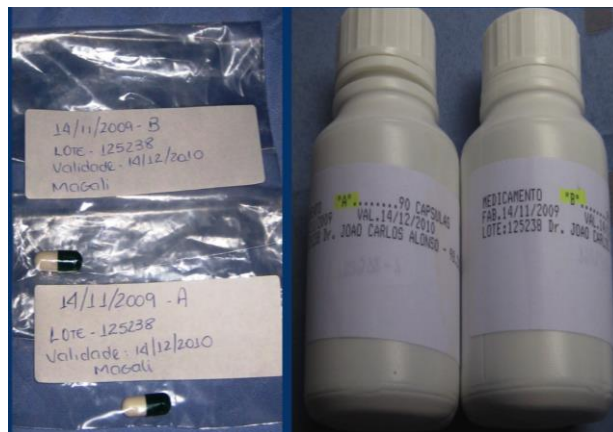


Figura 5. Cápsulas contendo o princípio ativo (dutasterida 0,5 mg) ou excipiente (placebo). As cápsulas foram fornecidas em diferentes lotes; em cada um deles, duas amostras (uma do frasco A, outra do B) foram mantidas até o final do estudo, para confirmação da composição das cápsulas “A” e “B”.

Os pacientes selecionados para a participação no estudo foram também avaliados clinicamente, mediante exames físicos e laboratoriais, anteriormente ao início do tratamento (tempo zero). Após doze meses, todos os pacientes foram ressubmetidos aos mesmos exames clínicos, e novamente biopsiados. Os fragmentos das biópsias foram avaliados por um patologista experiente. Sendo assim, no início e ao final do estudo, todos os pacientes realizaram:

- Exames laboratoriais: PSA total (material: soro; método: imunoensaio em fase sólida quimioluminescência quantitativa / Automação: DPC medlab Immulite 2000), dosagem de testosterona total e estrógeno (material: soro; método: quimioluminescência quantitativa / Automação: Kit Siemens Medical Solutions, Los Angeles, CA). Os pacientes foram submetidos a jejum prévio de 8 a 12 horas para coleta do sangue;
- Questionário do IPSS (ANEXO 5), Fluxometria, *International Index of Erectile Function* (IIEF-5) (ANEXO 6);
- Exame físico com exame dígito prostático (EDP);
- Dados Antropométricos – circunferência abdominal;
- USG transretal da próstata, com medidas e aspectos morfológicos da mesma;
- Biópsias guiadas por ultrassom sob anestesia locorregional.

3.3 Ultrassom Transretal da Próstata e Biópsias

As biópsias foram realizadas no setor de radiologia do HMP-SP, sempre pelo mesmo pesquisador, utilizando-se USG transretal com *doppler* para anestesia locorregional (Figura 6). O paciente era posicionado em decúbito lateral esquerdo, injetando-se lidocaína geléia com seringa de 20 ml no orifício anal. Em seguida, era introduzido o transdutor endocavitário (*probe* 7,5 MHz; Toshiba SSA-250-A, Toshiba, Tóquio, Japão) tipo “*end fire*” no modo B foi pelo canal anal fazendo-se a varredura nos planos sagital e ortogonal (coronal oblíquo). Neste momento era estimado o peso prostático, por meio da multiplicação de três dimensões da glândula (maiores eixos de comprimento, largura e altura) por um fator $\pi/6$ (aproximadamente 0,52), assumindo-se que um mililitro de tecido prostático corresponde a, aproximadamente um grama (91). O ganho do *doppler* colorido era ajustado para pequenos vasos e baixo fluxo por parâmetros

de baixa velocidade e alta sensibilidade. Para anestesia locorregional foi utilizada agulha de 19 gauge, sendo a punção guiada pelo USG com *doppler*, injetando-se lidocaína a 2% sem vasoconstritor na região periprostática apical e basal, junto ao feixe neurovascular em quatro punções: duas em cada lobo prostático (direito e esquerdo), injetando-se 2,5 ml do anestésico em cada punção (92). Após o bloqueio anestésico foi posicionada agulha de 18 gauge, acoplada à pistola de biópsia ProMag 2,2 (Medical Devices Technologies; Flórida, EUA), obtendo-se 12 fragmentos prostáticos por biópsia sextante: 2 fragmentos basais, 2 mediais e 2 apicais, de cada lobo prostático (93,94). Os fragmentos foram devidamente colocados em frascos individuais e identificados sua localização (12 frascos), contendo formol 10%, inserindo-se o nome do paciente em todos os frascos, encaminhados a seguir para análise anatomopatológica. Todos os pacientes receberam antibioticoterapia com ciprofloxacina um dia antes do exame, mantendo-se o mesmo antibiótico por mais dois dias consecutivos na dosagem de 500 mg via oral de 12/12h.



Figura 6. Equipamentos utilizados para a realização de Ultrassom Transretal da Próstata e Biópsias, com medidas e aspectos morfológicos da mesma.

3.4 Análises anatomopatológicas

Amostras prostáticas provenientes de biópsias de todos os pacientes foram fixadas por imersão em formaldeído tamponado (10%) por doze horas. Após a fixação, os tecidos foram lavados em álcool etílico a 70%, com posterior desidratação em uma série

crescente de álcoois. Posteriormente, os fragmentos foram diafanizados (clareados) com xilol por 2 horas e inclusos em polímeros plásticos (Paraplast Plus, ST. Louis, MO, EUA). Em seguida, os materiais foram seccionados no micrótomo Leica RM 2165 (Leica, Munique, Alemanha) com espessura de 5 μm , corados com Hematoxilina-Eosina e fotografados no fotomicroscópio Axiophot (Zeiss, Munique, Alemanha). A caracterização anatomopatológica das amostras foi baseada em critérios morfológicos, de acordo com Mostofi e Price (95), por um patologista experiente.

3.5 Imunomarcção para AR, ER α , ER β e Ki-67

Amostras prostáticas de todos os pacientes, as mesmas utilizadas para as análises histopatológicas, foram utilizadas para as imunomarcações. Foram obtidos cortes com 5 μm de espessura no micrótomo rotativo Biocut 1130 (Reichert-Jung, Munique, Alemanha), coletados em lâminas silanizadas. A recuperação antigênica foi realizada por incubação dos cortes em tampão citrato (pH 6,0) a 100 °C em microondas ou tratamento com proteinase K, dependendo das características de cada anticorpo. O bloqueio das peroxidases endógenas foi obtido com H₂O₂ (0,3% em metanol) com posterior incubação em solução bloqueadora com albumina soro bovino (BSA) 3%, em tampão TBS-T por 1 hora em temperatura ambiente. Posteriormente, os antígenos AR, ER α , ER β e Ki-67 foram localizados através dos anticorpos primários específicos (Tabela 2), diluídos em BSA 1% e armazenados *overnight* a 4 °C. O kit MACH 4 Universal HRP-Polymer (Biocare Medical, EUA) foi usado para detecção dos antígenos, de acordo com as instruções do fabricante. Após lavagem com tampão TBS-T, os cortes foram incubados com anticorpo secundário conjugado à peroxidase proveniente do kit MACH 4 por 40 minutos e, posteriormente revelados com diaminobenzidina (DAB), contra-corados com hematoxilina de Harris e avaliados no fotomicroscópio Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Tóquio, Japão) equipado com câmera Nikon DS-RI-1 (Nikon, Tóquio, Japão).

Para avaliar a intensidade das imunorreatividades dos antígenos, a porcentagem de células epiteliais e/ou estromais positivas foi examinada em dez campos para cada anticorpo com aumento de 400 vezes. A intensidade da marcação foi graduada em uma escala de 0 a 3, e expressa como 0 (ausência de imunorreatividade, ou 0% de células epiteliais e/ou estromais positivas); 1 (fraca imunorreatividade, de 1 a 35% de células

epiteliais e/ou estromais positivas); 2 (moderada imunorreatividade, entre 36 e 70% de células epiteliais e/ou estromais positivas); 3 (intensa imunorreatividade, > 70% de células epiteliais e/ou estromais positivas) (96).

Tabela 2. Características dos anticorpos primários para imunomarcção e *Western Blotting*.

<i>Anticorpos primários</i>	<i>Espécie hospedeira</i>	<i>Código</i>	<i>Fonte</i>
AR	Coelho (policlonal)	ab74272	<i>abcam, EUA</i>
ER α	Coelho (policlonal)	04-227	<i>Merck-Millipore, EUA</i>
ER β	Camundongo (monoclonal)	ab16813	<i>abcam, EUA</i>
Ki-67	Coelho (policlonal)	ab66155	<i>abcam, EUA</i>

3.6 Contagem de Células Ki-67 Positivas e Determinação do Índice Proliferativo

Os índices proliferativos foram obtidos por contagem das células Ki-67 positivas. Amostras prostáticas de todos os pacientes, as mesmas destinadas às análises histopatológicas, foram utilizadas. Dez campos de cada espécime foram analisados com objetiva de 100 vezes de aumento, e o índice proliferativo foi determinado dividindo-se o número de células Ki-67 positivas pelo número total de células encontradas nos campos microscópicos.

3.7 Detecção da Apoptose e Determinação do Índice Apoptótico

Amostras prostáticas de todos os pacientes, as mesmas destinadas às análises histopatológicas, foram submetidas a reações de detecção da fragmentação do DNA. A fragmentação do DNA foi avaliada utilizando o sistema de detecção conjugado a peroxidase (Calbiochem, Madison, WI, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. No processo de apoptose, a quebra do DNA resulta em vários fragmentos com extremidades 3'-OH livres. A metodologia consiste em detectar, enzimaticamente, as extremidades 3'-OH livres com nucleotídeos modificados. Os reagentes providos pelo kit Calbiochem consistem em marcar as extremidades 3'-OH livres. O tampão de reação contém nucleotídeos e a enzima *terminal deoxynucleotidyl transferase* (TdT). A TdT é

capaz de adicionar, diretamente, nucleotídeos nas extremidades 3-OH dos fragmentos de DNA. Os nucleotídeos incorporados formam um oligômero composto de digoxigenina conjugada com nucleotídeos. Assim, os complexos digoxigenina-nucleotídeos foram reconhecidos por anticorpos anti-digoxigenina que estão conjugados com peroxidase. Os cortes foram revelados com diaminobenzidina (DAB), contra-corados com hematoxilina de Harris e avaliados no fotomicroscópio Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Tóquio, Japão) equipado com câmera Nikon DS-RI-1 (Nikon, Tóquio, Japão).

A seguir, dez campos de cada espécime foram analisados com objetiva de 100 vezes de aumento e o índice apoptótico foi determinado dividindo-se o número de núcleos apoptóticos pelo número total de núcleos encontrados nos campos microscópicos.

3.8 Análise Estatística

Os dados foram analisados separadamente para os grupos placebo e dutasterida e expressos como média \pm erro-padrão da média. A análise estatística foi realizada utilizando-se *software* GraphPad Prism versão 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA), e o método estatístico empregado foi o Teste t de Student (para análises de amostras independentes). As diferenças foram consideradas significativas para $p < 0,05$.

4. Resultados

4.1 Análise Geral da Amostra

Dos 72 pacientes inicialmente selecionados, 16 (22,2%) foram diagnosticados com neoplasia prostática na primeira biópsia, sendo excluídos deste estudo. Restaram 56 pacientes, que foram randomizados (Figura 7). Destes 56 pacientes, dois perderam o seguimento proposto e outros cinco foram diagnosticados com neoplasia prostática na segunda biópsia, após os 12 meses de tratamento, sendo também excluídos do estudo. Assim, o número de pacientes que constituiu cada grupo (ANEXO 7) foi: grupo Placebo (n= 24) e grupo Dutasterida (n= 25).

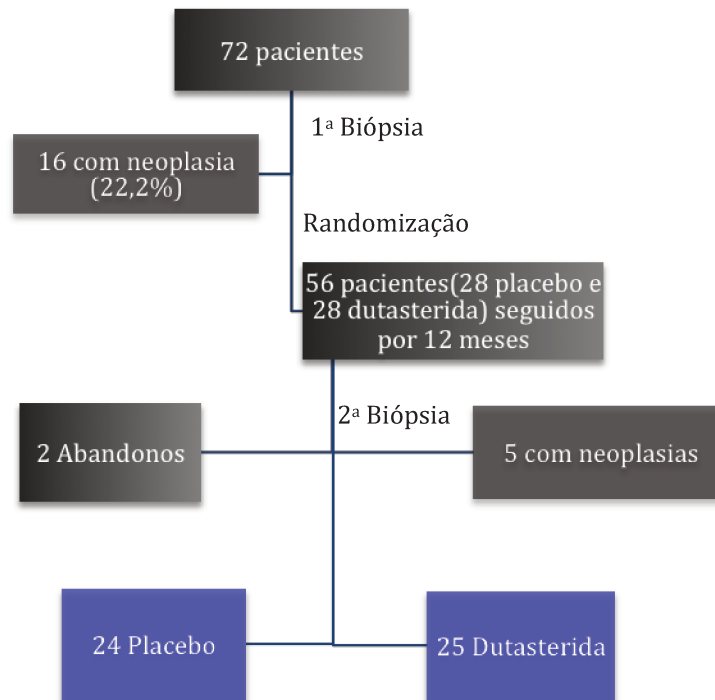


Figura 7. Análise geral da amostra. 72 pacientes foram incluídos para o estudo, e, descartada neoplasia, randomizados em dois grupos (placebo e dutasterida). Após 12 meses o estudo foi concluído com 24 pacientes no grupo placebo e 25 no grupo dutasterida.

4.2 Ultrassom Prostático e Índice de Massa Corporal

Houve redução significativa ($p=0,002$) do volume da próstata ao USG no grupo dutasterida em comparação com grupo placebo (Tabela 3). O volume da próstata foi reduzido, em média, em 28% nos pacientes que receberam a dutasterida ao final dos 12 meses de estudo. Por outro lado, não houve alterações estatisticamente significativas no IMC (Tabela 3).

Tabela 3. Volume prostático ao USG e IMC nos grupos Placebo e Dutasterida.

		Grupos	
		Placebo (n = 24)	Dutasterida (n = 25)
Volume USG (g/cm ³)	Inicial	40,09 ± 3,24 ^a	36,96 ± 2,61^a
	Final	41,43 ± 2,54 ^a	29,90 ± 1,72^{b,c}
IMC (kg/m ²)	Inicial	23,25 ± 0,64 ^a	23,63 ± 0,90 ^a
	Final	23,08 ± 0,62 ^a	23,98 ± 0,87 ^a

^a = ausência de diferença estatisticamente significante em relação ao placebo;

^b = diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo;

^c = diferença estatisticamente significativa, intragrupo, em relação ao inicial.

IMC: índice de massa corporal, USG: ultrassom.

4.3 Análise Sérica de PSA, Testosterona e Estrógeno

Houve uma redução significativa ($p=0,008$) de PSA sérico no grupo dutasterida (Figura 8A) após os 12 meses propostos de tratamento. Esta redução foi de 38,64% em pacientes que receberam dutasterida em comparação aos pacientes que receberam placebo.

Não houve alterações estatisticamente significativas nos níveis de estrógeno séricos do grupo dutasterida em comparação ao grupo placebo (Figura 8B), embora um discreto aumento tenha sido observado. Além disso, nenhuma alteração nos níveis de testosterona no soro entre os grupos analisados foi observada, após os 12 meses de tratamento (Figura 8C).

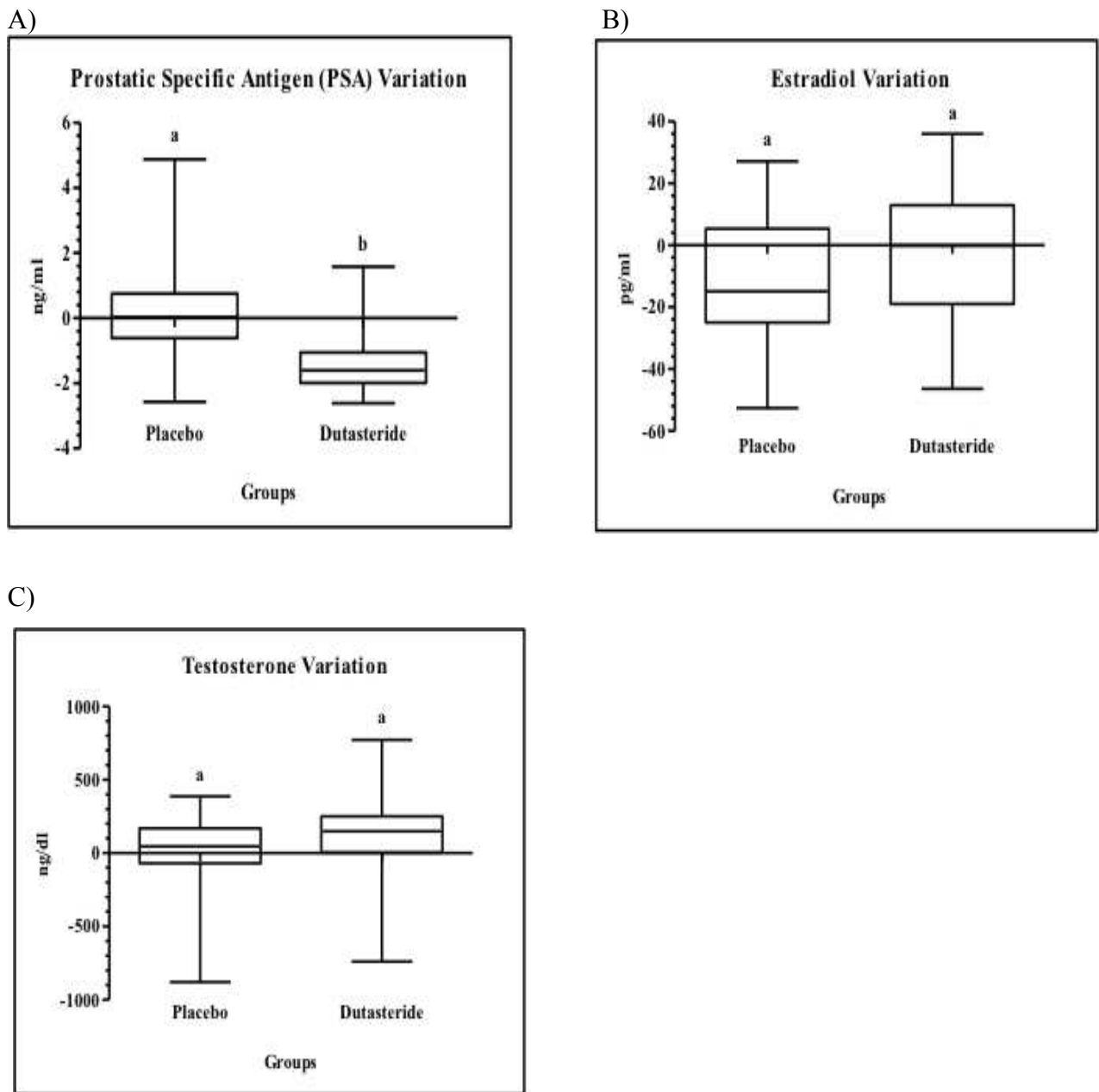


Figura 8. (A) Variação do Antígeno Prostático Específico (PSA), (B) variação do Estrógeno, (C) Variação de Testosterona. Grupos placebo e dutasterida, ^a = ausência de diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo; ^b = diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo.

4.4 Imunoistoquímica para AR, ER α , ER β

Houve aumento significativo na porcentagem da imunorreatividade para AR e ER β no grupo dutasterida em comparação com o grupo placebo (Tabela 4 e Figura 9A, B, E e F). Neste sentido, houve alteração de uma moderada imunorreatividade (36 a 70% de células prostáticas positivas) para intensa imunorreatividade (> 70% de células prostáticas positivas) no AR e uma alteração de baixa imunorreatividade (1% a 35% de células prostáticas positivas) para intensa imunorreatividade (> 70% de células prostáticas positivas) no ER β . Em contraste, não houve alteração significativa na porcentagem de imunorreatividade para o ER α no grupo dutasterida em comparação com grupo placebo (Tabela 4 e Figura 9C e D).

Tabela 4. Imunomarcção de antígenos (intensidade) em células epiteliais da zona periférica da próstata nos grupos Placebo e Dutasterida.

Antígenos	Grupos	
	Placebo (n= 24)	Dutasterida (n= 25)
AR	2 (42.1%)	3 (95.1%)
ER α	1 (22.5%)	1 (34.0%)
ER β	1 (5.8%)	3 (80.3%)

0 = ausência de imunorreatividade; 1 = fraca imunorreatividade; 2 = moderada imunorreatividade; 3 = intensa imunorreatividade. AR: receptor de andrógeno. ER α : receptor de estrógeno α . ER β : receptor de estrógeno β .

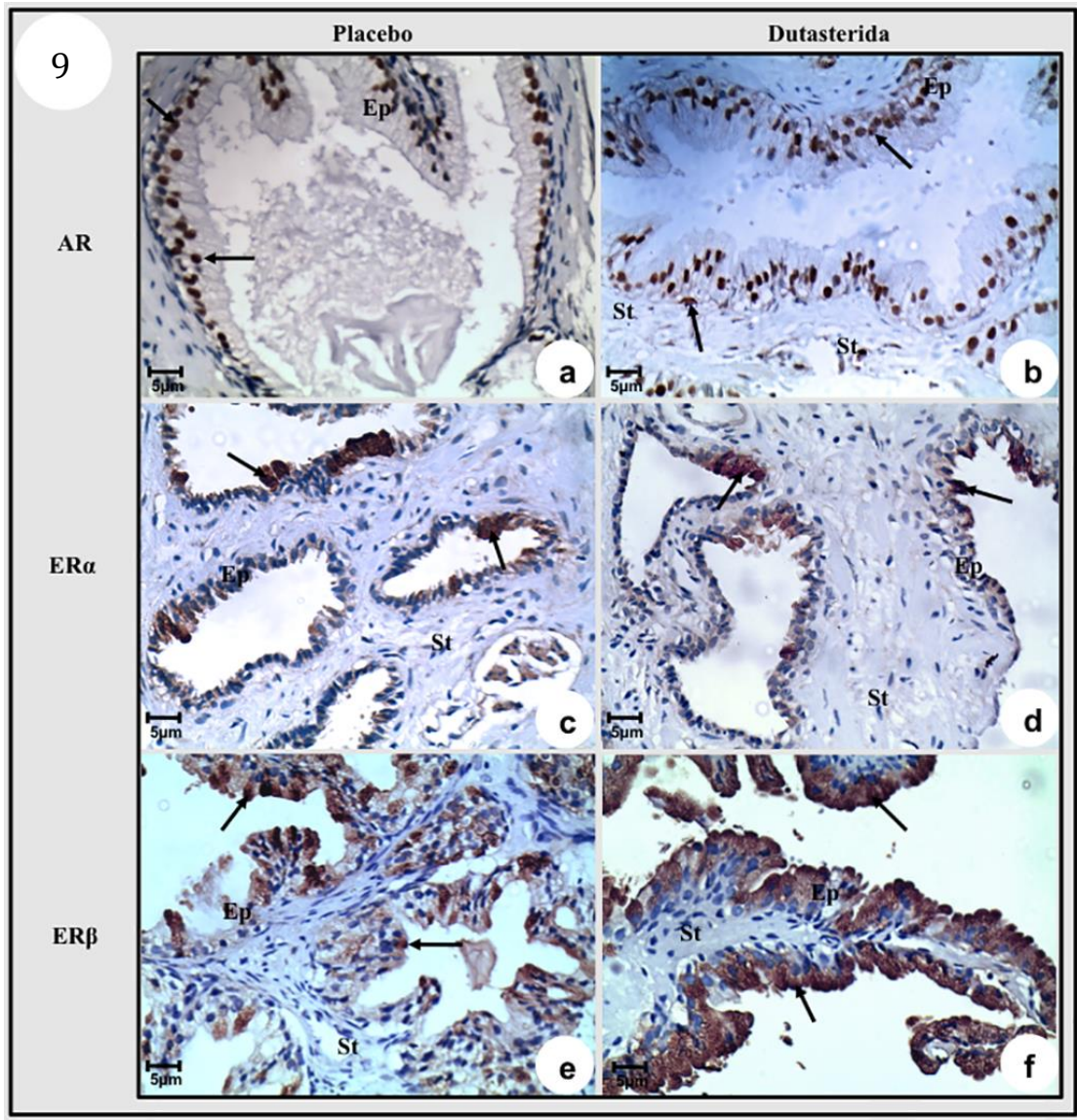


Figura 9. Imunomarcção da zona periférica da próstata. Grupo placebo = a, c, e; Dutasterida = b, d, f. (a) Moderada imunorreatividade para receptor de andrógeno (AR) (setas) no epitélio secretor prostático. (b) Intensa imunorreatividade para AR (setas) no epitélio prostático. (c), (d), Fraca imunorreatividade para receptor de estrógeno α ($ER\alpha$) (setas) em epitélio secretor prostático. (e) Fraca imunorreatividade para receptor de estrógeno β ($ER\beta$) (setas) em epitélio prostático. (f) Intensa imunorreatividade em $ER\beta$ (setas) no epitélio secretor prostático. Ep: epitélio. St: estroma.

4.5 Contagem de Células Ki-67 Positivas (Determinação do Índice Proliferativo) e Detecção de Apoptose (Determinação do Índice apoptótico)

Foi observado um aumento significativo ($p < 0,0001$) nos índices apoptótico e proliferativo no grupo dutasterida em comparação com o grupo placebo (Figura 10), com uma predominância na taxa de apoptose em comparação ao índice proliferativo. Ou seja, a apoptose foi maior do que o processo proliferativo nos pacientes que receberam dutasterida em comparação aos pacientes que receberam o placebo. A razão proliferação/apoptose (Figura 11), foi de $1,3 \pm 0,4$ para o grupo placebo e de $0,54 \pm 0,2$ para o grupo dutasterida, com uma diminuição significativa ($p < 0,0001$), indicando predominância do processo apoptótico.

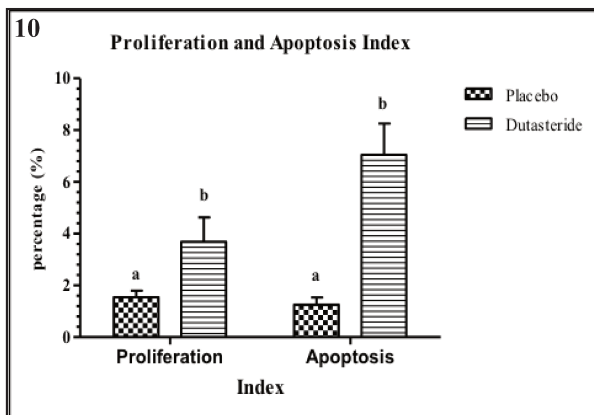


Figura 10. Índice Proliferativo e Apoptótico. Grupos placebo e dutasterida, ^a = ausência de diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo; ^b = diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo. Aumento significativo ($p < 0,0001$) de apoptose e proliferação no grupo dutasterida em relação ao grupo placebo, com predomínio de apoptose no grupo dutasterida.

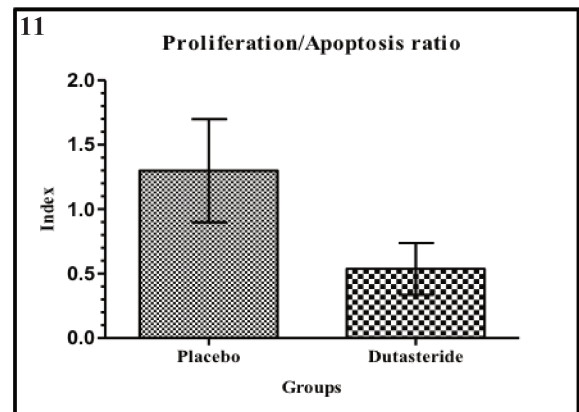


Figura 11. Razão Proliferação e Apoptose. A razão proliferação/apoptose foi de $1,3 \pm 0,4$ para o grupo placebo e de $0,54 \pm 0,2$ para o grupo dutasterida, com uma diminuição significativa ($p < 0,0001$), indicando predominância do processo apoptótico.

5. Discussão

Os dados do presente estudo evidenciam que o uso da dutasterida em pacientes assintomáticos resulta em diminuição de volume prostático ao USG e do PSA sérico, com aumento de proliferação e apoptose na glândula, predominando a apoptose, bem como aumento da expressão de AR e ER β . Estes resultados contribuem para a elucidação do papel da dutasterida na função prostática humana, colaborando para um melhor entendimento dos efeitos desta droga.

O decréscimo significativo nos valores séricos de PSA e do volume prostático ao USG no grupo dutasterida, demonstrados neste estudo, não se acompanhou de alterações nos níveis de testosterona. Vale mencionar que embora os níveis de DHT não tenham sido aqui avaliados, é sabido que a dutasterida reduz os níveis deste metabólito em até 95% (69), e, portanto, a atrofia do epitélio glandular é uma consequência direta do uso deste 5-ARI. Embora a utilização destes agentes no tratamento de HPB tenha sido bem documentada na literatura e eles sejam atualmente empregados, o mesmo não acontece em relação à quimioprevenção de CaP.

De fato, há um consenso de que o uso de 5-ARIs reduz a incidência de CaP de baixo grau; naqueles de alto grau, entretanto, seu benefício é controverso. Não é claro se os 5-ARIs produzem o CaP de alto grau, ou aumenta a taxa de detecção de câncer da próstata de alto grau. Análise adicional dos dados do PCPT sugeriu a segunda opção. Os 5-ARIs reduzem o tamanho da próstata promovendo assim maior sensibilidade da biópsia de próstata, aumentando a importância do exame de toque retal e dos níveis de PSA (97,98).

Finelli et al. (99), acompanhando homens em vigilância ativa para CaP com terapia de 5-ARIs, demonstrou uma diminuição de 50% na chance de progressão patológica, avaliada por biópsia de próstata, após um período médio de acompanhamento de 38,5 meses.

Várias teorias têm sido propostas para explicar o aumento na incidência dos cânceres de alto grau pelos 5-ARIs. A redução da ativação do ER β pode oferecer uma explicação (30).

Já existe uma quantidade considerável de provas de que os estrógenos desempenham um papel importante no desenvolvimento e homeostase da próstata, com ações diferentes sendo mediadas pelos ER β e ER α , epitelial e estromal. Os dois tipos de receptores de estrógeno podem desempenhar papéis distintos em muitas doenças da próstata, incluindo a progressão do câncer. É possível que agonistas e antagonistas específicos destes receptores possam proporcionar estratégias terapêuticas mais benéficas em ensaios clínicos futuros (44). Esta possibilidade é particularmente relevante e oportuna, dada a incerteza sobre a eficácia do teste de PSA sérico para prever o desfecho do câncer de próstata (100,101).

Em nosso estudo, o tecido prostático colhido e analisado por imunohistoquímica apresentou aumento significativo da imunorreatividade para AR e ER β no grupo dutasterida em relação ao placebo.

As ações dos estrógenos sobre a próstata são geralmente consideradas de forma independente, com foco nas ações opostas através dos dois subtipos de receptores: os efeitos benéficos, pró-apoptóticos através da ativação ER β e os efeitos adversos mediados por ER α (102). ER α é proliferativo e pró-oncogênico, enquanto ER β é anti-proliferativo, pró-apoptótico e anti-metastático (103).

Nossos achados demonstraram que os índices apoptóticos e proliferativos foram significativamente maiores no grupo dutasterida, sendo que um predomínio do processo apoptótico foi evidenciado, corroborando com o aumento da imunorreatividade para ER β .

Estudos anteriores relataram que não há correlação entre a expressão dos ER β na HBP (30). Contudo, quando há ocorrência de CaP verificou-se decréscimo do mesmo, com aumento da expressão em estágios avançados da doença incluindo metástase (30). Prins et al. (48) também sugerem que ER β presente no epitélio prostático pode ter importante papel na regulação do crescimento glandular.

Em estudo recente, Hussain et al. (104) mostraram que ER β induz apoptose em células da lâmina basal, o que inclui células progenitoras ou células-tronco do tecido prostático de murinos e humanos. Foi demonstrada uma ação de ER β , independente dos níveis de testosterona sistêmicos, sobre células-tronco/progenitoras da próstata, com grande potencial regenerativo. Eles descrevem que a ativação de ER β e a castração

afetam diferentes populações celulares, incluindo tais células-tronco, resistentes à castração, necessárias para a regeneração de epitélio progenitor de células de origem do CaP. Estas células não expressam AR, mas são responsivas à ação de agonistas de ER β . Foram administrados dois ciclos de agonista ER β de curto prazo (8 β -VE2). O tratamento com o agonista atenua clonogenicidade de auto-renovação das células estaminais / progenitoras da próstata de murino e esgota as células basais prostáticas, tanto de murinos quanto em humanos. Finalmente, demonstra-se as vantagens combinadas de estimulação seletiva do ER β , incluindo a indução de morte celular em tecidos pós-castração quiescentes. Após a castração, a ativação do ER β induziu ainda mais a apoptose em células basais, luminais e intermediária. Estes resultados revelam uma nova vantagem de ativação ER β para a doença da próstata e sugerem que a combinação de ativação seletiva do ER β com privação de andrógeno pode ser uma estratégia possível para atingir as células estaminais implicadas na origem das doenças da próstata (104). O agonista 8 β -VE2 inicia a apoptose em células basais que resistem a castração, prejudicando permanentemente a regeneração da próstata *in vitro* e *in vivo*. Desta forma, os alvos de ação celular do 8 β -VE2 ratificam o potencial deste composto como um meio para visar as células resistentes à castração na próstata. O agonista ER β específico 8-vinylestra-1, 3,5 (10)-trieno-3, 17 β -diol, (8 β -VE2) desenvolvido pelo grupo do Dr. Fritzemeier, tem sua seletividade já descrita (105).

Embora a estimulação da atividade de células-tronco para promover a regeneração seja uma estratégia terapêutica para diversos tecidos de adultos (incluindo coração, fígado e rim), o mesmo não se aplica na vigência das doenças da próstata, onde o objetivo é impedir a regeneração. Assim, a ativação do ER β seria benéfica. Este trabalho mostrou a capacidade de atingir células resistentes à castração, clinicamente relevantes, e indica que a ativação do ER β poderia ter potencial terapêutico de grande valor.

Com base na discussão anterior, um agonista seletivo de ER β , talvez em associação com um 5-ARIs seria a combinação ideal para a prevenção de HBP e os CaP invasivos, uma proposta já sugerida (53,104,106). Além disso, evidências experimentais apontam fortemente para uma função supressora de tumor e, portanto, o ER β deve também ser considerado um alvo na fase tardia da doença. A supressão de ER β previne a

diferenciação do epitélio e pode explicar a maior incidência de tumores pouco diferenciados em grupo de tratamento com 5-ARIs (49).

Juntos, estes trabalhos fornecem evidências convincentes de benefício adicional do uso de agonistas seletivos de ER β em associação à castração e/ou terapia anti-androgênica, o que aumentaria a eficácia do tratamento, através da regulação da apoptose em amostras prostáticas humanas.

Adicionalmente, estudos epidemiológicos consideram os hormônios estrogênicos como tendo papel fundamental na carcinogênese prostática (107). É conhecido que excessiva exposição aos estrógenos em diferentes etapas do desenvolvimento pode levar à neoplasia prostática (29). Walsh e Wilson (108) confirmaram a relação de estrógenos e andrógenos usando modelo canino e demonstraram que os estrógenos podem causar o desenvolvimento de hiperplasia glandular. Risbridger et al. (34), através de estudos com animais *knockout* para a enzima aromatase demonstraram que as alterações malignas na próstata são dependentes tanto das respostas androgênicas quanto estrogênicas. Nenhum desses hormônios isoladamente seria capaz de deflagrar modelos aberrantes de crescimento que resultem em malignidade. Em nosso trabalho, um discreto aumento dos níveis séricos de estrógeno foi observado no plasma dos pacientes tratados com a dutasterida. O IMC não foi alterado em função do uso desta droga. Enfatiza-se também, que nenhuma relação evidente entre próstata normal, dutasterida e IMC é relatada na literatura.

Os métodos tradicionais de previsão de resultados após a terapia local para o CaP têm-se centrado em características clínicas e patológicas, incluindo o estágio clínico da doença, PSA pré-tratamento e o estado de diferenciação tumoral (escore de Gleason). É importante ressaltar que o escore de Gleason é indiscutivelmente o parâmetro prognóstico mais importante no câncer de próstata (53). Estudos mostram que o alto grau de Gleason (pouco diferenciado) exibe diminuição dos níveis de ER β , HIF-1 α , VEGF e Snail1 nuclear, mas aumento desses níveis nas lesões de baixo grau. Além disso, níveis do mRNA de ER β podem apresentar-se reduzidos em CaP hormônio-refratário, apoiando a afirmação da perda de ER β com a progressão da doença (52).

Apesar de o presente trabalho estudar tecidos prostáticos normais, existe forte correlação dos nossos resultados com trabalhos que estudam CaP. Ambos os tecidos expressam ER, com predomínio de ER β (apoptótico) em tecido normal, e ER α (proliferativo) em tecido neoplásico. O tratamento para o CaP necessita de inibição da resposta proliferativa, evidenciando-se assim, que a indução de ER β poderia contribuir para a prevenção e/ou tratamento do CaP.

Shelton et al. (109), acredita ser razoável a terapia com 5-ARIs para gerenciar HBP (acima de 30 cm³) e concomitantemente para CaP de muito baixo risco (estágio T1c, escore de Gleason \leq 6, densidade de PSA $<$ 0,15 ng / mL / g), expandindo assim as opções terapêuticas para ambos, HBP e CaP. Além disso, trata-se a obstrução urinária sintomática, além de alcançar a estabilidade do PSA, aumentar a sensibilidade do PSA na predição de CaP, e melhorar a precisão de biópsias da próstata. Vigilância ativa de CaP de muito baixo risco com 5-ARI parece ser uma opção terapêutica segura, porque a maioria dos pacientes mantiveram CaP de muito baixo risco, ou tiveram biópsias negativas durante um período de acompanhamento de 3 anos. De maneira complementar ao PCPT, seus resultados indicam que a terapia com 5-ARI aumenta a sensibilidade do PSA, podendo ajudar na indicação da biópsia. Além disso, aumenta a aderência dos pacientes para a vigilância ativa de seu CaP, por meio do tratamento simultâneo de sua HBP (109).

Atualmente, o grande desafio é tentar diferenciar os tumores biologicamente agressivos dos que evoluirão de forma indolente. Investigam-se fatores genéticos de maior agressividade, bem como exames de imagem para determinação de progressão tumoral e resposta metabólica dos tumores prostáticos. Os hormônios esteroides sexuais e os 5-ARIs, bem como o comprometimento direto do ER β relacionado aos mecanismos apoptóticos prostáticos, parece promissor como marcador de agressividade tumoral.

No presente estudo, demonstramos a predominância de apoptose no tecido prostático humano normal de pacientes submetidos ao tratamento com dutasterida, o que pode apresentar duas sugestões para avaliar a agressividade tumoral:

1 – realização de análise imunoistoquímica para obtenção da relação ER α /ER β , e determinação do índice proliferação/apoptose em fragmentos de biópsia de próstata, de

pacientes usando dutasterida, candidatos à seguimento vigiado para CaP;

2- método prognóstico complementar ao PSA, incrementando os parâmetros fornecidos pelo escore de Gleason.

Finalizando, o caminho ER pode ser alvo extremamente promissor para o acompanhamento e tratamento de pacientes com CaP. Evidências indicam que ER β tem função supressora no câncer de próstata, e pode se tornar o fator-chave para uma nova era de terapia endócrina do CaP. O seu papel potencial como um regulador na quimioprevenção precisa de uma investigação mais aprofundada. Ensaios clínicos mais precisos e bem desenhados para ligantes específicos de ER β no tratamento do CaP são necessários para avaliar o seu papel como coadjuvante para a prevenção e/ou tratamento do CaP.

6. Conclusões

Concluimos que o uso da dutasterida em pacientes assintomáticos causa diminuição de volume prostático e do PSA sérico, sem alteração dos níveis séricos de testosterona e estrógeno, e sem alteração do IMC.

Ocorre aumento de imunorreatividade para AR e receptores de ER β em próstata normal, com aumento concomitante de índice proliferativo e apoptótico na glândula, predominando a apoptose.

Estes resultados contribuem para a elucidação do papel da dutasterida na próstata humana, colaborando para um melhor entendimento dos efeitos desta droga, bem como no desenvolvimento de novas propostas:

1. terapêutica, como a associação dutasterida/agonista de ER β ;
2. prognóstica, como a análise imunoistoquímica para obtenção da relação ER α /ER β e determinação do índice proliferação/apoptose em fragmentos de biópsia de próstata de pacientes em tratamento com dutasterida, complementar ao PSA, melhorando assim, o planejamento e monitoramento clínico.

7. Referência Bibliográficas

- (1) Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol.* 2003;253(2):165-74.
- (2) Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol.* 2005;40(3):121-8.
- (3) McNeal JE, Stamey TA, Hodge KK. The prostate gland: morphology, pathology, ultrasound anatomy. *Monogr Urol.* 1988;9:36–54.
- (4) Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev.* 2000;14(19):2410-34.
- (5) Garraway LA, Lin D, Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Bhattacharya N et al. Intermediate basal cells of the prostate: in vitro and in vivo characterization. *Prostate.* 2003;55(3):206-18.
- (6) Tuxhorn JA, Ayala GE, Rowley DR. Reactive stroma in prostate cancer progression. *J Urol.* 2001;166(6):2472-83.
- (7) Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res.* 2002;8(9):2912-23.
- (8) Cunha GR, Matrisian LM. It's not my fault, blame it on my microenvironment. *Differentiation.* 2002;70(9-10):469-72.
- (9) Lin CQ, Bissell MJ. Multi-faceted regulation of cell differentiation by extracellular matrix. *FASEB J.* 1993;7(9):737-43.
- (10) Sluka P, Davis ID. Cell mates: paracrine and stromal targets for prostate cancer therapy. *Nat Rev Urol.* 2013 Aug;10(8):441-51.
- (11) Taipale J, Keski-Oja J. Growth factors in the extracellular matrix. *FASEB J.* 1997;11(1):51-9.
- (12) Labat-Robert J, Bihari-Varga M, Robert L. Extracellular matrix. *FEBS Lett.* 1990;268(2):386-93.

- (13) Cornell RJ, Rowley D, Wheeler T, Ali N, Ayala G. Neuroepithelial interactions in prostate cancer are enhanced in the presence of prostatic stroma. *Urology*. 2003;61(4):870-5.
- (14) Ekman P. The prostate as an endocrine organ: androgens and estrogens. *Prostate Suppl*. 2000;10:14-8.
- (15) Aumüller G, Seitz J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. *Int Rev Cytol*. 1990;121:127-231.
- (16) Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(1):1-14.
- (17) Knox JD, Cress AE, Clark V, Manriquez L, Affinito KS, Dalkin BL et al. Differential expression of extracellular matrix molecules and the alpha 6-integrins in the normal and neoplastic prostate. *Am J Pathol*. 1994;145(1):167-74.
- (18) Cunha GR, Hayward SW, Wang YZ. Role of stroma in carcinogenesis of the prostate. *Differentiation*. 2002;70(9-10):473-85.
- (19) Wong YC, Xie W, Tsao SW. Structural changes and alteration in expression of TGF-beta1 and its receptors in prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in the ventral prostate of noble rats. *Prostate*. 2000;45(4):289-98.
- (20) Risbridger G, Wang H, Young P, Kurita T, Wang YZ, Lubahn D et al. Evidence that epithelial and mesenchymal estrogen receptor-alpha mediates effects of estrogen on prostatic epithelium. *Dev Biol*. 2001;229(2):432-42.
- (21) Cunha GR, Hayward SW, Wang YZ, Ricke WA. Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate. *Int J Cancer*. 2003;107(1):1-10.
- (22) Leav I, Lau KM, Adams JY, McNeal JE, Taplin ME, Wang J et al. Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am J Pathol*. 2001;159(1):79-92.
- (23) Imamov O, Shim GJ, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta in health and disease. *Biol Reprod*. 2005;73(5):866-71.
- (24) Cunha GR, Alarid ET, Turner T, Donjacour AA, Boutin EL, Foster BA. Normal and abnormal development of the male urogenital tract. Role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *J Androl*. 1992;13(6):465-75.

- (25) Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology*. 1991;129(6):3187-99.
- (26) Hsing AW, Reichardt JK, Stanczyk FZ. Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions. *Prostate*. 2002;52(3):213-35.
- (27) Toorians AW, Kelleher S, Gooren LJ, Jimenez M, Handelsman DJ. Estimating the contribution of the prostate to blood dihydrotestosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5207-11.
- (28) Droller MJ. Medical approaches in the management of prostatic disease. *Br J Urol*. 1997;79 Suppl 2:42-52.
- (29) Weihua Z, Makela S, Andersson LC, Salmi S, Saji S, Webster JI et al. A role for estrogen receptor beta in the regulation of growth of the ventral prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(11):6330-5.
- (30) Weihua Z, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta in the prostate. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;193(1-2):1-5.
- (31) Hartman J, Ström A, Gustafsson JÅ. Current concepts and significance of estrogen receptor β in prostate cancer. *Steroids*. 2012;77(12):1262-6.
- (32) Fishman J, Goto J. Mechanism of estrogen biosynthesis. Participation of multiple enzyme sites in placental aromatase hydroxylations. *J Biol Chem*. 1981;256(9):4466-71.
- (33) O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, Simpson ER. Estrogen and spermatogenesis. *Endocr Rev*. 2001;22(3):289-318.
- (34) Risbridger GP, Bianco JJ, Ellem SJ, McPherson SJ. Oestrogens and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(2):187-91.
- (35) Risbridger G, Wang H, Young P, Kurita T, Wang YZ, Lubahn D et al. Evidence that epithelial and mesenchymal estrogen receptor-alpha mediates effects of estrogen on prostatic epithelium. *Dev Biol*. 2001;229(2):432-42.
- (36) Adams JY, Leav I, Lau KM, Ho SM, Pflueger SM. Expression of estrogen receptor beta in the fetal, neonatal, and prepubertal human prostate. *Prostate*. 2002;52(1):69-81.
- (37) McNeal JE, Haillot O, Yemoto C. Cell proliferation in dysplasia of the prostate: analysis by PCNA immunostaining. *Prostate*. 1995;27(5):258-68.
- (38) Asano K, Maruyama S, Usui T, Fujimoto N. Regulation of estrogen receptor alpha and beta expression by testosterone in the rat prostate gland. *Endocr J*. 2003;50(3):281-7.

- (39) McPherson SJ, Ellem SJ, Risbridger GP. Estrogen-regulated development and differentiation of the prostate. *Differentiation*. 2008;76(6):660-70.
- (40) Ricke WA, McPherson SJ, Bianco JJ, Cunha GR, Wang Y, Risbridger GP. Prostatic hormonal carcinogenesis is mediated by in situ estrogen production and estrogen receptor alpha signaling. *FASEB J*. 2008;22(5):1512-20.
- (41) Mobley JA, L'Esperance JO, Wu M, Friel CJ, Hanson RH, Ho SM. The novel estrogen 17alpha-20Z-21-[(4-amino)phenyl]-19-norpregna-1,3,5(10),20-tetraene-3,17beta-diol induces apoptosis in prostate cancer cell lines at nanomolar concentrations in vitro. *Mol Cancer Ther*. 2004;3(5):587-95.
- (42) Cheng J, Lee EJ, Madison LD, Lazennec G. Expression of estrogen receptor beta in prostate carcinoma cells inhibits invasion and proliferation and triggers apoptosis. *FEBS Lett*. 2004;566(1-3):169-72.
- (43) Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. Nobel Lecture. 1966; 238-240
- (44) Prins GS, Korach KS. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*. 2008;73(3):233-44.
- (45) Kuiper GG, Gustafsson JA. The novel estrogen receptor-beta subtype: potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens. *FEBS Lett*. 1997;410(1):87-90.
- (46) Lau KM, LaSpina M, Long J, Ho SM. Expression of estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta in normal and malignant prostatic epithelial cells: regulation by methylation and involvement in growth regulation. *Cancer Res*. 2000;60(12):3175-82.
- (47) Leung YK, Mak P, Hassan S, Ho SM. Estrogen receptor (ER)-beta isoforms: a key to understanding ER-beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(35):13162-7.
- (48) Prins GS, Marmer M, Woodham C, Chang W, Kuiper G, Gustafsson JA et al. Estrogen receptor-beta messenger ribonucleic acid ontogeny in the prostate of normal and neonatally estrogenized rats. *Endocrinology*. 1998;139(3):874-83.
- (49) Imamov O, Morani A, Shim GJ, Omoto Y, Thulin-Andersson C, Warner M et al. Estrogen receptor beta regulates epithelial cellular differentiation in the mouse ventral prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(25):9375-80.

- (50) Zhu X, Leav I, Leung YK, Wu M, Liu Q, Gao Y et al. Dynamic regulation of estrogen receptor-beta expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis. *Am J Pathol.* 2004;164(6):2003-12.
- (51) Mak P, Leav I, Pursell B, Bae D, Yang X, Taglienti CA et al. ERbeta impedes prostate cancer EMT by destabilizing HIF-1alpha and inhibiting VEGF-mediated snail nuclear localization: implications for Gleason grading. *Cancer Cell.* 2010;17(4):319-32.
- (52) Latil A, Bièche I, Vidaud D, Lidereau R, Berthon P, Cussenot O et al. Evaluation of androgen, estrogen (ER alpha and ER beta), and progesterone receptor expression in human prostate cancer by real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assays. *Cancer Res.* 2001;61(5):1919-26.
- (53) Loda M, Kaelin WG Jr. Prostate cancer: beta control your hormones. *Cancer Cell.* 2010;17(4):311-2.
- (54) Rizzo S, Attard G, Hudson DL. Prostate epithelial stem cells. *Cell Prolif.* 2005;38(6):363-74.
- (55) Berry PA, Maitland NJ, Collins AT. Androgen receptor signalling in prostate: effects of stromal factors on normal and cancer stem cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;288(1-2):30-7.
- (56) Srougi M. Hiperplasia prostática. Rio de Janeiro: Record; 1995. 299p.
- (57) Eaton CL. Aetiology and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2003;13(1):7-10.
- (58) Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated "prostatism". *Br J Urol.* 1981;53(6):613-6.
- (59) Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *J Urol.* 1996;155(2):595-600.
- (60) Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. *The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology.* 1991;38(1 Suppl):4-8.
- (61) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.
- (62) Davies P, Eaton CL. Regulation of prostate growth. *J Endocrinol.* 1991;131(1):5-17.

- (63) Chung MS, Lee SH, Lee DH, Kim SJ, Kim CS, Lee KS et al. Practice patterns of Korean urologists for screening and managing prostate cancer according to PSA level. *Yonsei Med J.* 2012;53(6):1136-41.
- (64) Meeks JJ, Loeb S, Helfand BT, Kan D, Smith ND, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancers detected at prostate specific antigen levels less than 2.5 ng/ml. *J Urol.* 2009;181(6):2515-8; discussion 2518-9.
- (65) Godoy A, Kawinski E, Li Y, Oka D, Alexiev B, Azzouni F et al. 5 α -reductase type 3 expression in human benign and malignant tissues: a comparative analysis during prostate cancer progression. *Prostate.* 2011;71(10):1033-46.
- (66) Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, Crocitto LE, Kolonel LN, Pearce CL et al. Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet.* 1999;354(9183):975-8.
- (67) Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 α -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1399-403.
- (68) McNaughton-Collins M, Barry MJ. Managing patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Am J Med.* 2005;118(12):1331-9.
- (69) Evans HC, Goa KL. Dutasteride. *Drugs Aging.* 2003;20(12):905-16; discussion 917-8.
- (70) Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192-202.
- (71) Barry MJ. Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2001;58(6 Suppl 1):25-32; discussion 32.
- (72) Bhargava S, Canda AE, Chapple CR. A rational approach to benign prostatic hyperplasia evaluation: recent advances. *Curr Opin Urol.* 2004;14(1):1-6.
- (73) Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ et al. Use of 5 α -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Urol.* 2009;181(4):1642-57.

- (74) Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1502-16.
- (75) Andriole GL, Humphrey P, Ray P, Gleave ME, Trachtenberg J, Thomas LN et al. Effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. *J Urol*. 2004;172(3):915-9.
- (76) Gomella LG. Chemoprevention using dutasteride: the REDUCE trial. *Curr Opin Urol*. 2005;15(1):29-32.
- (77) Iczkowski KA, Qiu J, Qian J, Somerville MC, Rittmaster RS, Andriole GL et al. The dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate. *Urology*. 2005;65(1):76-82.
- (78) Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(3):215-24.
- (79) Klotz L, Chetner M, Chin J, Finelli T, Fleshner N, Fradet Y et al. Canadian Consensus Conference: The FDA decision on the use of 5ARIs. *Can Urol Assoc J*. 2012;6(2):83-8.
- (80) Azzouni F, Mohler J. Role of 5 α -reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment. *Urology*. 2012;79(6):1197-205.
- (81) Roehrborn CG, Nickel JC, Andriole GL, Gagnier RP, Black L, Wilson TH et al. Dutasteride improves outcomes of benign prostatic hyperplasia when evaluated for prostate cancer risk reduction: secondary analysis of the REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events (REDUCE) trial. *Urology*. 2011;78(3):641-6.
- (82) Seitz C, Remzi M, Djavan B, Roehrborn CG. Advances in the Medical Treatment of Prostate Cancer, Bladder Cancer, Renal Cell Cancer, and Benign Prostatic Hyperplasia: Highlights from the XVIIth Congress of the European Association of Urology, Birmingham, UK, February 23-26, 2002. *Rev Urol*. 2003;5(2):90-110.
- (83) Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the

reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol*. 2004;172(4 Pt 1):1314-7.

(84) Toren P, Margel D, Kulkarni G, Finelli A, Zlotta A, Fleshner N. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ*. 2013;346:f2109.

(85) Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2003;44(1):82-8.

(86) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387-98.

(87) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57(1):123-31.

(88) Kang DI, Chung JI. Current status of 5 α -reductase inhibitors in prostate disease management. *Korean J Urol*. 2013;54(4):213-9.

(89) Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Effects of 5-alpha reductase inhibitors on erectile function, sexual desire and ejaculation. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(1):81-90.

(90) Corona G, Rastrelli G, Maseroli E, Balercia G, Sforza A, Forti G et al. Inhibitors of 5 α -reductase-related side effects in patients seeking medical care for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(10):915-20.

(91) Ezz el Din K, Kiemeny LA, de Wildt MJ, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Correlation between uroflowmetry, prostate volume, postvoid residue, and lower urinary tract symptoms as measured by the International Prostate Symptom Score. *Urology*. 1996;48(3):393-7.

(92) Schostak M, Christoph F, Müller M, Heicappell R, Goessl G, Staehler M et al. Optimizing local anesthesia during 10-core biopsy of the prostate. *Urology*. 2002 Aug;60(2):253-7.

- (93) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71-4; discussion 74-5.
- (94) Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol*. 1989;142(1):66-70.
- (95) Mostofi FK, Price EB. Tumors of the Male Genital System. Atlas of Tumor Pathology. Washington: Armed Forces Institute of Pathology;1973.
- (96) Montico F, Hetzl AC, Cândido EM, Fávaro WJ, Cagnon VH. Hormonal therapy in the senescence: Prostatic microenvironment structure and adhesion molecules. *Micron*. 2011;42(6):642-55.
- (97) Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(16):1128-33.
- (98) Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Parnes HL, Lippman SM et al. Finasteride improves the sensitivity of digital rectal examination for prostate cancer detection. *J Urol*. 2007;177(5):1749-52.
- (99) Finelli A, Trottier G, Lawrentschuk N, Sowerby R, Zlotta AR, Radomski L et al. Impact of 5 α -reductase inhibitors on men followed by active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;59(4):509-14.
- (100) Roobol MJ, Schröder FH, Crawford ED, Freedland SJ, Sartor AO, Fleshner N et al. A framework for the identification of men at increased risk for prostate cancer. *J Urol*. 2009;182(5):2112-20.
- (101) Schröder FH, Roobol MJ, Andriole GL, Fleshner N. Defining increased future risk for prostate cancer: evidence from a population based screening cohort. *J Urol*. 2009;181(1):69-74; discussion 74.
- (102) Risbridger GP, Davis ID, Birrell SN, Tilley WD. Breast and prostate cancer: more similar than different. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(3):205-12.
- (103) McPherson SJ, Hussain S, Balanathan P, Hedwards SL, Niranjana B, Grant M et al. Estrogen receptor-beta activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNF α mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(7):3123-8.

- (104) Hussain S, Lawrence MG, Taylor RA, Lo CY; APC BioResource, Frydenberg M et al. Estrogen receptor β activation impairs prostatic regeneration by inducing apoptosis in murine and human stem/progenitor enriched cell populations. *PLoS One*. 2012;7(7):e40732.
- (105) Hillisch A, Peters O, Kosemund D, Muller G, Walter A, Schneider B et al. Dissecting physiological roles of estrogen receptor alpha and beta with potent selective ligands from structure-based design. *Mol Endocrinol*. 2004;18:1599–1609.
- (106) McPherson SJ, Hussain S, Balanathan P, Hedwards SL, Niranjana B, Grant M, Chandrasiri UP, Toivanen R, Wang Y, Taylor RA, Risbridger GP. Estrogen receptor-beta activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNF α mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(7):3123-8.
- (107) Montie JE, Pienta KJ. Review of the role of androgenic hormones in the epidemiology of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urology*. 1994;43(6):892-9.
- (108) Walsh PC, Wilson JD. The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstenediol. *J Clin Invest*. 1976;57(4):1093-7.
- (109) Shelton PQ, Ivanowicz AN, Wakeman CM, Rydberg MG, Norton J, Riggs SB et al. Active surveillance of very-low-risk prostate cancer in the setting of active treatment of benign prostatic hyperplasia with 5 α -reductase inhibitors. *Urology*. 2013;81(5):979-84.

ANEXO 1

Entrevista/Avaliação

Dados do paciente:	
Nome: _____	
Data de Nascimento: ____/____/____	Idade: ____ Raça: _____
Telefone: _____	
UBS: _____	RI: _____
Grau de Instrução: _____	
Data: ____/____/____	
Testosterona total: ____ Albumina: ____ SHBG: ____ Testo livre calculada: ____	
PSA: ____ ng/ml; Relação L/T: ____; Velocidade: ____; Densidade: ____	
EDP: ____ gramas; _____	
IPSS: _____	IIEF-5 _____
Fluxo: _____	IMC _____
Antecedente familiar neo próstata: Pai/irmão ()	
Comorbidades: Tabagismo () Etilismo: ()	
Doenças pré-existentes: _____	
Medicações em uso: _____	
Biópsia prévia próstata: () _____	
Cirurgia prévia da próstata: () _____	
Outras cirurgias: _____	

ANEXO 2

CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO

Eu, abaixo assinado, declaro estar de acordo com a minha participação no estudo intitulado “REPERCUSSÕES CLÍNICAS, ANATOMO-PATOLÓGICAS E MOLECULARES DA DUTASTERIDA – TRABALHO PROSPECTIVO”, que será conduzido pelo Dr. João Carlos Cardoso Alonso e/ou seus assistentes. Este estudo tem por objetivo avaliar a próstata durante um período determinado de tempo. Após avaliação e entrevista inicial, serei submetido a exames de sangue, de urina e biópsia de próstata, e usarei medicação durante 12 meses. Neste período, serei acompanhado pelo Dr. João Alonso e/ou seus assistentes, e poderei a qualquer momento interromper minha participação no estudo, sem prejuízo ao meu tratamento. A medicação a ser utilizada tem baixos índices de efeitos colaterais, que deverei notificar ao meu médico caso ocorram. O uso da medicação pode diminuir alguns sintomas urinários obstrutivos. Após o período de utilização da medicação, serei submetido a biópsia de próstata, exames de sangue e urina. Ao término do estudo, permanecerei aos cuidados do Dr. João Alonso e/ou seus assistentes, para acompanhamento periódico de rotina para próstata.

Contato em Caso de Dúvidas / Emergência

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O médico do estudo é o *Dr. João Carlos Cardoso Alonso*, que poderá ser encontrado no endereço *Rua Vital Brasil, 250 - 3º Andar – Faixa Laranja – Uro-Oncologia – HC/UNICAMP - Telefone(s) 19-99759002 ou 19-35217844*. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEP - Comitê de Ética em Pesquisa em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp – Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 Barão Geraldo – Campinas – SP CEP: 13084-971 – Tel 19-35218936 Fax: 19-35217187. O CEP é um grupo formado de cientistas e não-cientistas que realizam a revisão ética inicial e contínua do estudo de pesquisa para manter sua segurança e proteger seus direitos. Se você procurar por atendimento emergencial em outro hospital ou se for necessária internação, avise o médico que você faz parte de um estudo de pesquisa realizado pelo HC/UNICAMP – Uro-Oncologia, Prof. Dr. Ubirajara Ferreira. Todas as informações que forem descobertas durante este estudo de pesquisa e que possam mudar sua opinião quanto à participação neste estudo serão fornecidas a você assim que se tornarem disponíveis.

Diante do exposto, eu _____, com _____ filhos, RG _____, idade: _____ anos, estou ciente dos esclarecimentos acima e manifesto que desejo participar deste estudo.

_____, _____ de _____ de _____.

Hora: _____:_____

Assinatura do paciente

Nome: _____

R.G.: _____

Testemunha: _____

R.G.: _____

ANEXO 3

CONSENTIMENTO INFORMADO PARA BIÓPSIA DE PRÓSTATA

Eu, abaixo assinado, autorizo o Dr. João Carlos Cardoso Alonso e/ou seus assistentes a realizar uma biópsia prostática (procedimento necessário para a investigação do câncer da próstata). Antes do procedimento me foi explicado sobre a necessidade da realização da biópsia porque o meu PSA estava alterado ou porque havia nódulo duro na minha próstata, detectado durante o toque retal. Também os médicos me esclareceram sobre o procedimento. Disseram que ele é feito sob anestesia locorregional (região prostática) através do reto, onde é introduzido uma sonda de ultrassom contendo uma agulha. O ultrassom serve para orientar o médico no momento de retirar os fragmentos da próstata (biópsia) com a agulha. Estes fragmentos retirados das partes da próstata são encaminhados para o laboratório onde serão estudados no microscópio, exatamente para procurar saber se se trata de câncer da próstata ou se é benigno. Fui esclarecido também que o procedimento de biópsias não é livre de complicações, apesar de serem raras. Podem ocorrer sangramentos no reto, na urina ou na ejaculação, dor no local da biópsia, ou infecção (com febre). Fui orientado e medicado com antibiótico profilático, um dia antes do procedimento, no dia e no dia seguinte. Fui orientado a procurar o Pronto Socorro caso surja alguma complicação e meu médico poderá ser contactado. Fiquei sabendo que depois do procedimento devo ir repousar em minha casa. Poderei retornar ao meu trabalho no dia seguinte, caso não ocorra problemas. Não posso me esquecer de que depois de receber o resultado da biópsia devo levá-lo ao meu médico para, dependendo do resultado, ele adotar o tratamento correto para o meu caso. Diante do exposto, eu _____, com _____ filhos, RG _____, idade _____ anos, estou ciente dos esclarecimentos acima e manifesto que desejo ser submetido à biópsia prostática por minha livre e espontânea vontade.

Permito que este tecido extraído da biópsia seja usado para outros estudos, mantendo-se a mesma postura ética.

Sim.

Não.

_____, _____ de _____ de _____.

Hora: _____ : _____

Assinatura do paciente

Nome: _____ R.G.: _____

Testemunha: _____ R.G.: _____

ANEXO 4

Randomização

Realizada por tabela numérica (Graphpad), disponível gratuitamente no link:

www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/

“Fundamento: O gerador de números aleatórios é alimentado com a hora do dia, por isso funciona de forma diferente cada vez que você usá-lo. Cada sujeito é o primeiro atribuído a um grupo não-randômico. Em seguida, a atribuição de cada tratamento é trocado com a designação de grupo de um sujeito escolhido randomicamente. Isso deveria ser suficiente, mas todo o processo é repetido duas vezes para ter certeza que é realmente aleatório.É possível copiar e colar os valores a partir da página web para o Excel.”

1	B
2	B
3	A
4	A
5	A
6	B
7	B
8	B
9	A
10	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	B
16	B
17	B
18	B
19	B
20	B
21	B
22	B
23	B
24	A
25	B
26	B
27	A
28	A
29	A
30	A
31	B
32	A
33	A
34	A
35	A
36	B
37	B
38	B
39	A
40	B
41	A
42	A
43	A
44	B
45	A
46	A
47	B
48	B
49	A
50	B
51	A
52	A
53	A
54	B

ANEXO 5

IPSS

Durante o último mês, quantas vezes...	Nunca (0)	Menos de uma vez em 5 (1)	Menos de metade das vezes (2)	Metade das vezes (3)	Mais de metade das vezes (4)	Quase sempre (5)
Teve a sensação de não esvaziar a bexiga totalmente?						
Urinou com menos de 2 horas de intervalo?						
Teve micção interrompida?						
Teve dificuldade em conter a urina?						
Teve jato urinário fraco?						
Teve dificuldade em iniciar a micção?						
	Nenhuma (0)	1 vez (1)	2 vezes (2)	3 vezes (3)	4 vezes (4)	5 vezes (5)
Quantas vezes se levantou para urinar?						
						Total: (0-35)

Sintomas leves: 0 – 7

Sintomas moderados: 8 – 19

Sintomas graves: 20 – 35

ANEXO 6

IIEF – 5

Nos últimos seis meses:

1. Como você classifica sua confiança para ter e manter uma ereção?
 1. Muito baixa
 2. Baixa
 3. Moderada
 4. Alta
 5. Muito alta
2. Quando você teve ereções através de um estímulo sexual, quando sua ereção é dura o suficiente para penetrar (entrar na sua parceira)?
 1. Não tenho atividade sexual
 2. Quase nunca ou nunca
 3. Algumas vezes (muito menos que metade das vezes)
 4. Cerca de metade das vezes
 5. Muitas vezes (muito mais que a metade das vezes)
 6. Quase sempre ou sempre
3. Durante uma relação sexual, quando você foi capaz de manter sua ereção depois que você penetrou (entrou) na sua parceira?
 0. Não tentei ter relações sexuais
 1. Quase nunca ou nunca
 2. Algumas vezes (muito menos que metade das vezes)
 3. Cerca de metade das vezes
 4. Muitas vezes (muito mais que a metade das vezes)
 5. Quase sempre ou sempre
4. Durante uma relação sexual, quanto foi difícil para manter sua ereção até completar a relação?
 0. Não tentei ter relações sexuais
 1. Extremamente difícil
 2. Muito difícil
 3. Difícil
 4. Pouco difícil
 5. Não foi difícil
5. Quando você tentou uma relação sexual, quando foi satisfatória para você?
 0. Não tentei ter relações sexuais
 1. Quase nunca ou nunca
 2. Algumas vezes (muito menos que metade das vezes)
 3. Cerca de metade das vezes
 4. Muitas vezes (muito mais que a metade das vezes)
 5. Quase sempre ou sempre

Total Pontuação: _____

5-7: DE Severa

8-11: DE Moderada

12-16: DE Médio Moderado

17-21: DE Médio

22-25 Sem Disfunção Erétil (DE)

ANEXO 7

Características da população estudada - Grupo A (Placebo)

Grupo A	Idade anos	Nome	Data Nasc. dd/mm/aa	PSA ng/ml		Testosterona pg/dL		Estrógeno pg/ml		Volume USG g/cm ³		IMC kg/m ²		IIEF-5	
				Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
01A	64	ACO	26/06/47	2,8	2,34	612	627	238	213	30,8	53,3	26,1	26,5	24	24
02A	63	JLS	23/11/48	3,57	8,45	429	454	42,1	27,2	51,1	45,9	23,7	23,7	22	10
03A	52	JRP	28/02/60	2,9	2,6	379	425	31,4	30,2	39,6	38,6	23	23,2	25	25
04A	59	JL	09/04/52	2,5	2,79	389	364	52,5	79,6	28,6	34,3	27,8	26	25	25
05A	70	GC	10/02/40	2,58	3,22	395	584	49,7	63,3	79,2	54,5	21	21	15	17
06A	49	LGS	07/07/52	3,7	4,19	261	649	30	47,1	35,4	39,1	23,5	23	25	25
07A	48	SAA	22/05/62	2,95	2,98	620	859	75,2	56,9	11,9	14,2	23,5	24	22	24
08A	65	AC	26/06/46	2,55	2,86	470	584	81,1	80	34,4	31,2	20	21	23	25
09A	54	CRS	18/04/57	3,4	4,22	504	608	65,6	44,1	31,9	32,9	19,8	20	24	25
10A	61	JFS	06/09/50	3,37	1,92	659	692	70,9	78	49,5	52,9	17,6	17,6	20	20
11A	70	DP	07/11/40	2,69	2,62	509	764	81,3	37,2	34,4	61,7	21	20	24	24
12A	59	JAC	08/09/52	2,79	2,48	370	533	80,1	66,2	46,1	34,7	24,5	25	25	18
13A	64	WF	15/02/47	2,72	2,75	503	644	47,7	30,4	50,5	40	19	19	23	25
14A	57	MS	12/12/54	3,27	5,76	247	247	24,4	24,4	36	35,9	24	24	6	12
15A	70	SFM	20/07/40	3,92	3,45	1405	526	107	54,4	86	75,6	22	22	18	20
16A	64	AM	06/08/47	3,68	2,03	948	447	135	84,3	44,5	41,4	31	30	25	18
17A	59	LSF	23/07/52	3,7	3,09	266	533	44,4	42	33,1	32,7	24	24	24	12
18A	65	CBA	25/08/46	3,82	5,49	475	533	62,6	38,6	43,3	36	22	22	12	25
19A	59	GOB	07/01/52	2,8	0,98	290	445	27,6	27,1	33,4	47,8	23	22	25	20
20A	54	ALV	28/08/57	2,57	2,66	482	420	72,9	56,1	44	46,9	30,6	31	17	15
21A	66	APA	05/12/45	3,95	3,02	427	290	54,1	59,5	42,4	48,7	24	23	13	12
22A	59	JM	19/09/52	3,09	3,84	486	193	59,3	29	20	28,9	23	23	20	25
23A	47	CFM	01/09/63	3,9	1,33	688	596	132	107	16,1	21,7	20	19	25	25
24A	57	ZMO	20/01/54	3,99	3,55	596	636	93,2	80,8	40	45,3	24	24	18	18
Média	59,79			3,22	3,28	517,08	527,21	73,25	60,68	40,09	41,43	23,25	23,08	20,83	20,38
Desv Padrão	6,711			0,514	1,529	241,256	54,785	44,904	38,577	16,200	12,736	3,185	3,114	4,997	5,032
EPM	1,342			0,103	0,306	48,251	30,957	8,981	7,715	3,240	2,547	0,637	0,623	0,999	1,006

Características da população estudada - Grupo B (Dutasterida)

Grupo B	Idade anos	Nome	Data Nasc.	PSA ng/ml		Testosterona pg/dl		Estrógeno pg/ml		Volume USG g/cm ³		IMC kg/m ²		IIEF-5	
				Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
01B	53	JBON	21/05/58	2,80	1,51	308	482	63,9	76,2	41,8	27,8	30,7	29,5	23	20
02B	70	AEAS	19/07/43	3,29	3,84	532	532	38,2	38,2	49,9	29,8	23	23	24	23
03B	47	CS	06/04/64	3,16	1,59	408	659	66,3	99,8	22,2	16,6	27,8	28	24	19
04B	50	JAR	06/12/61	2,89	3,48	523	717	26,6	32,8	24,1	25	26	26	25	14
05B	69	ELM	19/04/42	3,37	1,98	410	817	44,8	52,4	35,3	30,3	22	22	5	23
06B	63	PD	26/07/48	3,7	1,69	317	603	53,4	75	75,9	42	24	24	22	25
07B	64	FBAP	22/06/47	2,84	1,45	348	383	45,7	58,9	18	14,4	23	23	23	25
08B	57	HGS	05/04/54	3,59	1,89	387	1159	36,6	64,1	33,5	29,7	20	20	15	25
09B	52	JAC	10/12/59	3,95	1,72	393	635	104	91,4	31,2	35,6	33	33	21	18
10B	59	BAS	03/10/52	3,6	1,69	498	415	61,9	41,6	35,6	29,1	20	20	9	24
11B	70	AS	16/03/42	3,48	1,43	256	485	97,8	51,4	45,8	33,5	24	26	6	9
12B	67	ESC	09/09/44	3,85	2,87	266	323	50	27,7	54,8	46,4	25	25	17	13
13B	61	SPB	28/01/50	2,82	0,31	304	553	41,5	41,3	27,9	29,4	22	24	23	23
14B	67	JBL	30/09/44	3,97	2,25	522	683	59,6	44,6	35,4	35,7	26	25	25	25
15B	65	JFS	06/06/46	2,83	1,24	1504	764	102	80,4	44	32,3	17,6	20	25	25
16B	58	SGR	01/01/53	3,72	2,1	494	785	21,7	32,1	40	30,1	16	18	25	25
17B	63	JBV	13/07/48	3,09	1,17	514	789	52,4	88,4	32,2	21,8	18	18	25	22
18B	64	HAS	29/07/47	3,48	1,4	865	531	62,3	35,6	35,6	35,8	24	24	24	19
19B	66	DMS	28/02/45	3,76	1,87	760	882	45,1	35,5	58,2	45,9	24	24	17	25
20B	51	FBC	10/04/60	3,13	4,71	342	239	69,3	56,5	26,7	34,1	26	27	15	16
21B	54	ACO	18/01/57	3,97	1,36	542	510	51,3	75	24,2	18	21	22	20	13
22B	66	WMA	09/02/45	2,77	1,45	349	486	31,9	43,1	22,5	17	25	25	22	20
23B	59	IBS	27/05/52	2,57	2,15	312	402	49,4	45	24,6	19,5	33,2	35	21	19
24B	70	BCS	03/02/43	3,76	4,51	497	511	72	70,1	48,5	35,5	15	15	25	16
25B	66	VN	23/05/45	2,65	2,23	454	243	70,2	68	36	32,5	24,5	23	22	14
Média	61,24			3,32	2,08***	484,20	583,52	56,72	57,00	36,96	29,91*	23,63	23,98	20,1	20
Desv Padrão	6,749			0,448	1,051	251,302	207,578	21,016	20,275	13,083	8,609	4,511	4,383	5,826	4,699
EPM	1,350			0,090	0,210	50,260	41,516	4,203	4,055	2,617	1,722	0,902	0,877	1,165	0,940

*P<0.05 volume USG inicial vs. final; ***P<0.008 PSA inicial vs. final

ANEXO 8



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 31/03/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 061/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0048.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “REPERCUSSÕES CLÍNICAS, ANATOMOPATOLÓGICAS E MOLECULARES DA DUTASTERIDA EM PACIENTES COM PSA ENTRE 2,5 E 4,0 ng/mL”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: João Carlos Cardoso Alonso

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 09/02/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 31/03/11 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar as repercussões clínicas, anatomopatológicas, morfológicas, bioquímicas e biomoleculares do uso do inibidor da 5 alfa redutase dutasterida em pacientes sem alteração ao exame digital mas com dosagem de PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml.

III - SUMÁRIO

Estudo prospectivo, duplo cego e randomizado. Os pacientes serão submetidos à biópsia de próstata guiada por ultra-som transretal e, uma vez excluída neoplasia prostática, serão randomizados em dois grupos que receberão inibidor ou placebo. Serão avaliados clinicamente a cada trimestre e no final de 12 meses, submetidos a exames laboratoriais e nova biópsia prostática. Ao término do estudo serão avaliados as alterações clínicas, morfológicas, laboratoriais, anatomopatológico e biomoleculares.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após analisar as respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Solicitamos que seja enviado relatório ao Comitê de Ética em Pesquisa/FCM/UNICAMP após as duas biópsias indicando se houve alguma intercorrência.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de fevereiro de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP