**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Rafael Bozzo Tacino

**Efeitos do uso de finasterida sobre o volume prostático e
dosagem sérica do PSA em pacientes jovens**

**Ribeirão Preto
2015**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Rafael Bozzo Tacino

**Efeitos do uso de finasterida sobre o volume prostático e dosagem sérica do
PSA em pacientes jovens**

Dissertação de Mestrado, apresentada à
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
Título de Mestre.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis

Ribeirão Preto

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Tacino, Rafael Bozzo

Efeitos do uso da finasterida sobre o volume prostático e dosagem sérica do PSA em pacientes jovens. Ribeirão Preto, 2015

56 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Urologia
Orientador: Reis, Rodolfo Borges.

1. Alopecia androgenética masculina. 2. Inibidor da 5 alfa-redutase. 3. Antígeno prostático específico. 4. Hiperplasia prostática benigna. 5. Câncer de próstata.

FOLHA DE APROVAÇÃO

TACINO, R.B.

**Efeitos do uso de finasterida sobre o volume prostático e dosagem sérica do
PSA em pacientes jovens, 2015**

Dissertação (Mestrado): Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, 2015

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof (a) Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Jeana, por ser meu braço direito e conduzir nossa família proporcionando agradáveis momentos e zelando pela educação e cuidados com nossos filhos. Seu apoio incondicional e seus incentivos foram imprescindíveis para o desenvolvimento desse trabalho. Te amo muito!

À minha filha, Júlia, por ter me proporcionado a maior emoção da minha vida. Ao meu enteado Saulo, que tenho como filho. Por me trazerem alegria e tranquilidade com seus enormes sorrisos. Amo vocês incondicionalmente!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo amparo e fortalecimento nos momentos de desânimo e angústia.

Aos meus queridos pais, Marco Aurélio e Rosely, por me ensinarem o valor da família e por tudo que representam na minha vida. Não posso deixar de citar todo esforço e privações que fizeram para me proporcionar uma excelente educação e condições para minha formação. Obrigado por tudo!

Aos meus irmãos, Priscila e Marquinho (in memoriam), eternos amigos e incentivadores.

Ao professor Dr. Rodolfo Borges dos Reis, pelos vários ensinamentos, pela imensa ajuda e orientação na elaboração desse trabalho.

Ao professor Dr. Cássio, por ter me auxiliado nos testes estatísticos, tirando dúvidas e se disponibilizando sempre que necessário.

À amiga Cláudia, que sempre esteve disposta a auxiliar com seu conhecimento e pela grande e fundamental colaboração para a realização desse trabalho.

A todos os professores do Mestrado em Clínica Cirúrgica, pela contribuição na minha formação.

À gloriosa Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e à Universidade de São Paulo por todos os ensinamentos e aprendizado, que me proporcionaram condições ideais para que pudesse exercer minha profissão, principalmente os ensinamentos e aprendizados na ética médica e na relação com os pacientes e demais profissionais da área da saúde. Especialmente aos meus mestres pelos quais pude aprender a arte da urologia, Prof. Dr. Antônio Carlos Pereira Martins, Prof. Dr. Silvio Tucci Jr, Prof. Dr. Adauto José Cologna, Prof. Dr. Haylton Suaid, Prof. Dr. Carlos Augusto Fernandes Molina e novamente ao Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis.

Aos médicos assistentes da Divisão de Urologia por todo apoio, compreensão e incentivo durante a realização desse projeto e por todos os ensinamentos durante o aprendizado de urologia.

Aos médicos assistentes e docentes do Departamento de Radiologia, que contribuíram de forma brilhante para a realização desse projeto.

*“Qualquer um que pare de aprender está velho, não importa se tem 20 ou 80 anos.
Qualquer um que continue aprendendo mantém-se jovem. A melhor coisa da vida é
manter a mente jovem”.*

Henri Ford
(1863-1947)

RESUMO

Tacino RB. Efeitos do uso da finasterida sobre o volume prostático e dosagem sérica do PSA em pacientes jovens [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2015.

A indicação de biópsia para o diagnóstico precoce do câncer prostático baseia-se na dosagem sérica do PSA e nos achados do toque retal. O PSA é uma kalecreina estando seus genes reguladores ligados aos andrógenos. Drogas que afetam o metabolismo dos andrógenos podem afetar a produção de PSA. A finasterida é uma droga sintética que inibe a conversão de testosterona em DHT pela enzima 5 AR. O uso da finasterida na dose de 5mg/dia para o tratamento da HPB causa redução do volume prostático de 20 a 30% e diminuição dos valores dos PSA em aproximadamente 50% do seu valor inicial após 6 meses. O uso da finasterida na dose de 1mg/dia para o tratamento da AAM foi aprovado pelo FDA em 1997. Um estudo realizado em 2007 avaliou a alteração do nível do PSA em homens com mais de 40 anos fazendo uso de finasterida 1mg/dia para tratamento da AAM. Os resultados revelaram redução dos valores do PSA semelhante à verificada nos pacientes portadores de HPB. Não existem estudos prospectivos sobre o tema incluindo pacientes mais jovens. O objetivo do nosso trabalho foi verificar as alterações da dosagem do PSA, da testosterona sérica total e do volume prostático em indivíduos com menos de 40 anos de idade com em uso de finasterida 1mg/dia. Selecionamos 52 pacientes que após avaliação inicial preenchiam os critérios de inclusão. Foram dosados os níveis séricos do PSA e da testosterona, e mensurado o volume prostático através da ultrassonografia transabdominal, no início do estudo (T0) e um ano após o uso da finasterida (T2). No intervalo, 6 meses após o início da droga, foi solicitada apenas nova dosagem de PSA (T1). O valor médio na avaliação inicial (T0) da dosagem do PSA, da testosterona total plasmática e do volume prostático mensurado pela ultrassonografia transabdominal foi de 0,398 ng/ml (0,14-0,78); 735,77 ng/dl (548-927) e 21,35 ml (15-31ml) respectivamente. Foi observada uma redução do valor médio do PSA de 9,21% após 6 meses do uso da droga ($p=0,001$). Após 12 meses do uso da finasterida verificamos uma redução de 10,51% do valor do PSA em relação à dosagem inicial ($p<0,001$) e uma diminuição do valor médio do volume prostático 21,37 ml para 20,03 ml ($p<0,001$). Não foi detectada alterações nos níveis de testosterona. Diferentemente de estudos anteriores em que, em homens fazendo uso de finasterida 1mg/dia, houve redução de 40% e 50% dos valores do PSA nas faixas etárias de 40 a 49 anos e 50 a 59 anos, nosso trabalho revelou reduções inferiores. Nosso estudo traz importantes questionamentos em relação a como deve ser feita a correção dos valores do PSA nos pacientes que começaram a utilizar finasterida 1mg antes dos 40 anos de idade e que se apresentam para avaliação prostática. Outro ponto de interesse é se a hiperplasia do componente epitelial observada durante envelhecimento masculino poderia ser inibida pelo uso da finasterida desde a juventude, pois sabemos que indivíduos portadores de deficiência congênita de 5AR não apresentam alopecia e nem tão pouco desenvolvem HPB.

Palavras-chave: Alopecia androgenética masculina. Inibidor da 5 alfa-redutase. Antígeno prostático específico. Hiperplasia prostática benigna. Câncer de próstata.

ABSTRACT

Tacino RB. Effects of the use of finasteride on prostate volume and serum PSA in young patients [dissertation]. Ribeirão Preto: University of São Paulo; 2015.

The indication of biopsy for early diagnosis of prostate cancer is based on serum PSA levels and digital rectal examination findings. PSA is a kallikrein and its regulatory genes are modulated by androgens. Drugs affecting the androgens metabolism can affect the production of PSA. Finasteride is a synthetic drug, which inhibits the conversion of testosterone to DHT by the enzyme 5 AR. There are two subtypes of 5AR enzymes, Type 1 that predominates in non-prostatic tissues such as liver and skin, and Type 2, which predominates in the prostate and scalp but is also expressed in other tissues. The use of Finasteride 5mg / day for the treatment of BPH is well known. After six months we observe a decrease in prostate volume by 20 to 30% and also a decrease in total serum PSA concentration of approximately 50%. The use of Finasteride at 1mg / day for the treatment of MAA has been approved by the FDA in 1997. In 2007 a study evaluated the change in total serum PSA concentration in men over 40 years taking Finasteride 1 mg / day to treat MAA. The results showed a reduction in PSA values similar to that observed in patients treated of BPH. There are no prospective studies including younger patients. The aim of our study was to assess the changes in total serum PSA concentration, total serum testosterone concentration and prostate volume in patients younger than 40 years of age in use of Finasteride 1mg / day for MAA. We prospectively selected 52 patients with MAA and indication for treatment with Finasteride who met the inclusion criteria. Serum levels of total PSA and total testosterone and prostate volume, measured by transabdominal ultrasound, were obtained at baseline (T0) and one year after started the drug (T2). In the interval, 6 months after started drug, only serum total PSA concentration was measured (T1). The median value at baseline (T0), for total PSA, total testosterone and prostate volume was 0.398 ng / ml (0.14 to 0.78); 735.77 ng / dl (548-927) and 21.35 ml (15-31ml) respectively. A reduction of 9.21% on total PSA concentration was detected 6 months after started the drug ($p = 0.001$). After 12 months we observed a 10.51% decrease in total serum PSA concentration, when compared with the baseline value, ($p < 0.001$). A reduction in the median value of prostate volume from 21.37 ml to 20.03 ml ($p < 0.001$) was also detected at the same period. There were no detectable changes in testosterone levels. They reported a decrease of 40% and 50% in total PSA concentration for groups between 40-49 and 50-59 of age respectively. In our study we observed lower reductions. Our finding may be explained by the fact that the epithelial component of the prostate gland has not yet started the hyperplasia process, so the conversion of testosterone into DHT by blocking 5AR by Finasteride would cause less impact. The fact that the values of plasma testosterone not have changed is not surprising since Finasteride is not considered an anti androgenic drug, it means that the synthesis of the testosterone is not affected by its use. Our study highlights important questions about how the adjustment of PSA values should be done in patients who began taking Finasteride 1mg / day before 40 years of age and present for prostate evaluation. Another point of interest is whether the hyperplasia of the epithelial component, observed during the aging process, could be inhibited by the use of Finasteride. This hypothesis can be corroborated by the fact that individuals with congenital deficiency of 5AR do not present alopecia or develop BPH. In conclusion the use of Finasteride 1mg /day

reduces the total serum PSA value by 10,51% after one year. Prostate volume is also reduced by 6,3% in the same period.

Keywords: Male androgenetic alopecia. 5 alpha reductase inhibitors. Prostate specific antigen. Benign prostatic hyperplasia. Prostate cancer

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Alopecia androgenética masculina:	AAM
Antígeno Prostático Específico:	PSA
Associação Americana de Urologia:	AUA
Câncer de próstata:	CP
5 alfa redutase:	5AR
Dihidrotestosterona:	DHT
Hiperplasia prostática benigna:	HPB
Hormônio Folículo Estimulante:	FSH
Hormônio Luteinizante:	LH
Male Androgenetic Alopecia:	MMA
Sistema nervoso central:	SNC
Sociedade Brasileira de Urologia:	SBU
Ultrassonografia:	US
Volume prostático:	VP

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Valor sérico do PSA total (ng/ml), da testosterona plasmática total (ng/dL) e do volume prostático (ml) mensurado pela ultrassonografia transabdominal nos pacientes portadores de alopecia androgênica masculina antes do início do tratamento. **33**
- Tabela 2:** Valor sérico do PSA total (ng/ml) nos pacientes tratados com finasterida 1mg/dia por 6 meses. **35**
- Tabela 3:** Valor sérico do PSA total (ng/ml), da testosterona plasmática total (ng/dL) e do volume prostático (ml), mensurado pela ultrassonografia transabdominal, nos pacientes portadores de alopecia androgênica masculina após 12 meses de tratamento com finasterida 1mg/dia. **37**

LISTA FIGURAS

Figura 1: Estrutura do PSA.

20

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1:	Valor médio do PSA sérico total (ng/ml) nos tempos T0, T1 e T2.	39
------------	---	----

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 – A Próstata	17
1.2 – Esteroides Androgênicos:	18
1.3 – O Câncer da Próstata:	19
1.4 – O PSA:	21
2. JUSTIFICATIVA.....	27
3.OBJETIVOS.....	28
3.1 – Objetivo Geral:	28
3.2 – Objetivos Específicos:.....	28
4. MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 – Casuística:	29
4.2 – Critérios de inclusão:	29
4.3 – Critérios de exclusão:	30
4.4 – Comitê de Ética em Pesquisa	30
4.5 – Métodos:	30
4.6 – Análise Estatística:.....	32
5. DESENHO DO ESTUDO:	34
6. RESULTADOS.....	35
7. DISCUSSÃO	42
8. CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXOS	54

1. Introdução

1.1.- A Próstata

A próstata é uma glândula sexual acessória do sistema reprodutor masculino. Localiza-se logo abaixo da bexiga e é atravessada pelo canal uretral (uretra prostática). Entre suas funções principais estão o transporte e a nutrição dos espermatozoides, sendo responsável por 90% do líquido ejaculado. Sua localização anatômica faz com que patologias que atinjam a glândula prostática estejam frequentemente associadas a manifestações urinárias⁽¹⁾.

Entre as principais patologias que podem afetar a glândula prostática podemos destacar a hiperplasia prostática benigna (HPB) e o câncer de próstata (CP).

A presença e o metabolismo dos andrógenos estão ativamente relacionados com a manifestação e progressão dessas doenças de uma forma complexa. Na maioria das células humanas os androgênios penetram no núcleo celular, porém apenas em alguns tipos celulares esses hormônios são mantidos e participam dos processos metabólicos celulares. Isso ocorre devido à presença de receptores androgênicos⁽²⁾.

O tecido prostático contém receptores androgênicos de alta afinidade e em grande quantidade (cerca de 5.000 a 20.000 por célula). Drogas que interferem no metabolismo dos esteróides ou que atuam nos receptores androgênicos podem influenciar a resposta celular nas quais a presença dos andrógenos é fator determinante para suas funções, bem como influenciar os

valores séricos do antígeno prostático específico (PSA) produzido pelas células epiteliais prostáticas e excretado pelos ácinos.

1.2 – Esteroides Androgênicos:

A testosterona é um esteroide androgênico produzido principalmente nos testículos pelas células de *Leydig* (90-95%) e secundariamente pelo córtex da glândula adrenal (5-10%). No testículo, sua secreção é controlada pelo sistema nervoso central (SNC). O GnRH, secretado no hipotálamo, modula a secreção hipofisária dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH). O primeiro atua nas células de *Leydig* e promove a produção de testosterona, que normalmente acontece de uma maneira pulsátil e obedece a um ritmo circadiano. Já o segundo atua nas células de *Sertoli* promovendo a espermatogênese^(3,4).

A testosterona, embora esteja presente também na mulher, em quantidade 30 vezes menor do que nos homens⁽⁵⁾, é responsável pelos caracteres sexuais secundários masculinos. O aumento de sua secreção acontece na puberdade resultando no desenvolvimento dos pêlos pubianos, aumento da musculatura, aumento da densidade mineral óssea, crescimento do pênis e dos testículos. Durante este período a voz fica grave, a pele torna-se mais espessa e oleosa, surge a barba, e em indivíduos predispostos geneticamente ocorre diminuição da pilificação do couro cabeludo. Após os 50 anos, pode haver um declínio gradual na secreção desse hormônio⁽⁶⁾.

A testosterona, ao cair na circulação, pode ser transformada no interior de algumas células (como próstata, músculos, couro cabeludo) em diidrotestosterona (DHT) pela ação da enzima 5 alfa redutase (5AR). A DHT tem papel primordial para a diferenciação sexual masculina, como comprovado pelo fato de recém nascidos com deficiência de 5AR apresentarem genitália ambígua⁽⁷⁾.

1.3 – O Câncer da Próstata:

Excetuando-se o câncer cutâneo não melanoma, oCP é o tumor mais frequente no sexo masculino. Em 2014 aproximadamente 230.000 homens receberam este diagnóstico nos Estados Unidos. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, cerca de 64.000 homens foram diagnosticados como portadores CP no ano de 2014⁽⁸⁾.

O diagnóstico do CP é realizado pela confirmação histológica do mesmo em tecido obtido através de biópsia prostática.

A indicação de biópsia prostática baseia-se na dosagem sérica do PSA e nos achados obtidos pela avaliação da zona periférica da glândula prostática pelo toque retal.

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) preconiza que o rastreamento para a detecção precoce do CP seja realizado da seguinte forma⁽⁹⁾:

- toque retal: deve ser realizado a partir dos 50 anos para homens sem histórico familiar da doença e a partir dos 45 anos para homens com histórico familiar positivo da doença;

- dosagem sérica do PSA (antígeno prostático específico): preconizado a partir dos 50 anos para homens sem histórico familiar da doença e a partir dos 45 anos para homens com histórico familiar positivo da doença.

A Associação Americana de Urologia (*American Urological Association*, AUA) recomenda o rastreamento, discutindo-se com o paciente os riscos e benefícios, em homens entre 55 e 69 anos, e eventualmente naqueles entre 40 e 54 anos com alto risco para doença, como afro-americanos e pacientes com familiares de primeiro grau acometidos pelo CP⁽¹⁰⁾.

Os pacientes com alterações do toque retal como a presença de nodulações ou aumento da consistência prostática devem ser considerados para exame histológico, obtido através da biópsia prostática guiada por ultrassom (US). O valor do nível sérico do PSA total e suas isoformas também é uma ferramenta importante para a tomada de decisão em relação a indicação da biópsia prostática.

1.4 – O PSA:

O PSA é uma glicoproteína que atua como protease. Apresenta peso molecular de 33 kD e contém 7 % de carboidrato (Figura 1) É sintetizada no epitélio prostático e excretada no fluido seminal. A principal função do PSA é a liquefação do fluido seminal.

Fonte: Extraído de: «PBB GE KLK3 204582 s at tn» de Genomics Institute of the Novartis Research Foundation. Wikimedia Commons

Figura 1- Estrutura do PSA

A descoberta do PSA no tecido prostático data de 1970, sendo identificado no plasma seminal em 1971. Entretanto sua mensuração no plasma sanguíneo somente ocorreu em 1979⁽¹¹⁾.

A primeira recomendação para seu emprego na prática clínica ocorreu em 1989 sendo sua utilização indicada para o seguimento dos pacientes portadores de CP. Em 1992 seu uso foi expandido para ajudar na detecção precoce

da neoplasia prostática. Desde então tem sido amplamente utilizado como marcador tumoral ⁽¹²⁾.

O gene responsável pela produção do PSA é da família das kalicreínas, e localiza-se no cromossomo 19. O gene regulador do PSA é um gene relacionado aos andrógenos ⁽¹³⁾. A concentração do PSA no plasma seminal chega a ser um milhão de vezes maior que no plasma sanguíneo. Neste, circula nas formas livre e complexa.

Os receptores androgênicos localizados nas células prostáticas mantêm altos níveis de expressão durante a vida toda (ao contrário dos receptores localizados no pênis que desaparecem ao final da puberdade). A ação androgênica nesses receptores, principalmente da DHT leva a hiperplasia dos componentes celulares epitelial e estromal podendo levar ao aumento da produção de PSA. Indivíduos castrados antes da puberdade dificilmente apresentam HPB. Entretanto, não há uma relação clara entre os níveis de andrógenos circulantes e o tamanho da próstata em indivíduos idosos, devido ao fato de os níveis intra-prostáticos de DHT poderem permanecer altos a despeito de uma eventual baixa nos níveis de andrógenos séricos. Da mesma forma não existe também correlação entre os níveis de andrógenos circulantes e o valor sérico do PSA ⁽¹⁴⁾.

O CP é outra doença que aumenta os valores séricos do PSA. Este fato ocorre devido ao aumento da população celular e morte da mesma liberando PSA para a corrente sanguínea. A neoangiogênese associada ao aumento da permeabilidade vascular, que acompanham os processos neoplásicos, também favorecem a maior difusão do PSA para a corrente sanguínea ⁽¹³⁾.

Em certos tecidos como músculo esquelético, epitélio seminífero e cérebro, a testosterona atua diretamente estimulando os processos andrógeno-

dependentes, porém na próstata, a enzima nuclear 5AR converte a testosterona em DHT, sendo esta sua forma mais ativa. Noventa por cento dos andrógenos prostáticos estão na forma de DHT. No interior da célula, tanto testosterona como DHT se ligam ao receptor androgênico embora a DHT seja mais potente devido à sua maior afinidade e estabilidade junto a este. O receptor androgênico quando ativado se liga então a sítios específicos do DNA celular, levando à transcrição de genes andrógeno-dependentes, que em ultima análise culminam com a síntese protéica, que promove o crescimento do epitélio prostático culminando com a síntese de PSA. Entretanto o processo não é assim tão simplista e outros fatores estão envolvidos. Por exemplo, sabe-se que no tecido hiperplásico há uma maior expressão de receptores androgênicos, embora os níveis prostáticos de DHT pareçam ser normais. O aumento de estrogênios também parece aumentar a expressão dos receptores androgênicos.

Como salientado acima a 5AR promove a conversão de testosterona em DHT. Existem dois subtipos destas enzimas, a 5AR tipo 1, que predomina em tecidos extra-prostáticos como pele, fígado e couro cabeludo; e a 5AR tipo 2, que predomina na próstata, mas é expressa em outros tecidos também. A dutasterida inibe a enzima do tipo 1 e 2 e a finasterida inibe apenas a enzima do tipo 2⁽¹⁵⁾.

Portanto, drogas que afetam a produção ou metabolismo dos andrógenos ou estrógenos podem influenciar os níveis séricos de PSA.

Substâncias que promovem castração química, ou seja, uma queda acentuada na produção de testosterona, como os análogos de LH-RH levam a reduções drásticas nos níveis séricos de PSA em cerca de 90 dias⁽⁵⁾.

Entre as principais drogas que influenciam e interferem no metabolismo dos andrógenos podemos citar:

Antagonistas LH-RH: acetado de degarelix. Atua bloqueando diretamente na hipófise a ação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH ou LHRH), produzido no hipotálamo, bloqueando assim a produção testicular de testosterona. Seu efeito decorre da ligação ao receptor GnRH na hipófise. A testosterona em nível de castração leva à redução drástica no PSA.

Agonistas LH-RH: Acetado de goserelina, acetato de leuprolida. Ligam-se também ao receptor GnRH hipofisário, mas em um primeiro momento o estimula, liberando LH e FSH e com a ação contínua bloqueiam a liberação dessas substâncias.

Antiandrógeno periférico: atua bloqueando os receptores periféricos de testosterona não permitindo a ação local da mesma ⁽¹⁶⁾.

A importância clínica do PSA consiste na sua utilização como ferramenta para a detecção precoce e seguimento do CP, porém seu aumento também pode ser ocasionado por doenças benignas como a HPB, neste caso a hiperplasia do tecido epitelial prostático resulta em maior produção de PSA ⁽¹⁷⁾.

E sua redução na decorrência de uso de determinados fármacos nos obriga frequentemente a lançar mão de ferramentas para interpretação do seu resultado.

A finasterida, nas doses de 5mg ao dia utilizada para o tratamento da HPB em glândulas volumosas, reduz o valor do PSA em 50% seis meses após o início do tratamento. Em 2007, D'Amico e Roehrborn⁽¹⁸⁾ avaliaram 355 homens entre 40 e 60 anos de idade em uso de finasterida 1 mg/dia. Os autores concluíram que após 48 meses houve uma queda média no valor do PSA plasmático total de 40% nos indivíduos entre 40 e 49 anos e 50 % nos indivíduos entre 50 e 60 anos. Baseado nestes resultados, igualmente aos indivíduos que

fazem uso de finasterida 5mg/dia para tratamento de HPB, também foi recomendado a duplicação do valor sérico do PSA total para os pacientes que fazem uso de finasterida 1mg/dia ⁽¹⁸⁾.

1.5 – Alopecia:

A queda de cabelo é conhecida com alopecia. Diversos tipo de alopecia são descritos:

- Alopecia difusa: ocorre mais em mulheres idosas do que homens e consiste no enfraquecimento e quebra do cabelo, podendo estar relacionada não apenas a idade, mas também a problemas nutricionais, desequilíbrios hormonais e mesmo causas psicológicas;

- Alopecia mucinosa: pouco conhecida parece estar relacionada a causas sistêmicas, sendo imperativa uma avaliação global do paciente. Deixa pequenas áreas irregulares sem cabelo;

- Eflúvio telógeno: ocorre queda intensa de cabelos que estão na fase telógena e normalmente há um fator desencadeante, como parto, interrupção de uso de anticoncepcionais orais ou injetáveis, ou da terapia de reposição hormonal, infecções sistêmicas, traumas, problemas nutricionais ou tireoidianos;

- Alopecia areata: pode ser genética ou autoimune, pode atingir crianças e sendo normalmente temporária;

- Alopecia total: consiste na perda total de cabelos do couro cabeludo, podendo estar relacionada a estresse ou doenças autoimunes.

- Alopecia de tração: como o nome sugere, ocorre devido à tração excessiva durante o penteado, ou o uso de calor através de secadores;
- Alopecia *barbae*: acomete a barba, sendo considerada um subtipo da alopecia areata;
- Alopecia androgenética masculina (AAM): também conhecida como calvície masculina. É o tipo mais comum de alopecia, podendo acometer em grau maior ou menor 40% dos indivíduos do sexo masculino aos 50 anos e até 80 % aos 80 anos. Como o nome sugere, ocorre devido a interações de fatores genéticos e hormonais⁽¹⁹⁻²³⁾.

A AAM é resultado da estimulação dos folículos pilosos por hormônios masculinos que começam a ser produzidos na adolescência (testosterona). Ao atingir o couro cabeludo de pacientes com tendência genética para a calvície, a testosterona sofre a ação da 5AR e é transformada em DHT. É a DHT que vai agir sobre os folículos pilosos promovendo a sua diminuição progressiva a cada ciclo de crescimento dos cabelos que vão se tornando menores e mais finos. O resultado final deste processo de diminuição e afinamento dos fios é a calvície⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Dessa forma, o uso de inibidores da 5 AR, como a finasterida, diminui esse processo de miniaturização dos folículos pilosos e pode até reverter certo grau de folículos já miniaturizados para folículos normais.

2. Justificativa:

A ausência de dados referentes às alterações dos níveis de PSA e do VP em pacientes menores de 40 anos de idade fazendo uso de finasterida 1 mg para o tratamento da AAM motivaram este estudo.

3.Objetivos:

3.1 – Objetivo Geral:

Avaliar as alterações decorrentes do uso de finasterida na dose de 1 mg/dia para o tratamento da AAM nos níveis séricos do PSA total e no VP mensurado pela ultrassonografia transabdominal, em pacientes com idade inferior a 40 anos.

3.2 - Objetivos Específicos:

- Avaliar as alterações do nível sérico de PSA total após 6 meses e 1 ano de uso da finasterida na dose de 1mg/dia para o tratamento da AAM em pacientes com menos de 40 anos;
- Avaliar as alterações na medida do volume prostático após 1 ano do uso da finasterida na dose de 1mg/dia para o tratamento da AAM em pacientes com menos de 40 anos;
- Verificar a relação entre o nível sérico de testosterona total plasmática com o VP e o nível sérico do PSA um ano após o uso da finasterida na dose de 1mg/dia para o tratamento da AAM em pacientes com menos de 40 anos.

4. Materiais e Métodos:

4.1 – Casuística:

Foram selecionados prospectivamente 52 indivíduos, avaliados pela clínica dermatológica, com idade inferior a 40 anos e portadores de AAM com indicação de tratamento com finasterida 1mg/dia.

4.2 - Critérios de inclusão:

- Homens na faixa etária entre 20 e 40 anos;
- Ausência de sintomas do trato urinário inferior;
- Ausência de doenças crônicas;
- Ausência de CP;
- Ausência de infecções do trato urogenital ou doenças sexualmente transmissíveis;
- Portadores de AAM;
- Não estar fazendo uso de nenhuma medicação que pudesse interferir no eixo hipotálamo-hipofisário, ou diretamente na glândula prostática;
- Indivíduos que aceitassem voluntariamente participar do estudo.

4.3 - Critérios de exclusão:

- Idade acima dos 40 anos ou abaixo dos 20 anos;
- Portadores de sintomas do trato urinário inferior ou doenças infecciosas ou crônicas;
- Portadores de infecção do trato urinário ou doença sexualmente transmissível;
- Estar fazendo uso de medicações que pudessem alterar o nível sérico de PSA, do VP ou da testosterona plasmática;
- Recusa participar voluntariamente participar do estudo.

4.4 – Comitê de Ética em Pesquisa

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMRP-USP, tendo sido aprovado, sob número do processo 103343.

4.5 – Métodos:

Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre esclarecido conforme norma do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Todos os indivíduos foram submetidos ao seguinte cronograma de avaliação:

- **Tempo 0 ou Inclusão (T0):** avaliação clínica inicial, assinatura do termo de consentimento livre esclarecido, dosagem sérica do PSA, mensuração da testosterona total plasmática e medida do VP utilizando-se o método ultrassonográfico (transabdominal).

- **Tempo 1 (T1):** avaliação clínica e dosagem do PSA total sérico 6 meses após a inclusão.

- **Tempo 2 (T2):** avaliação clínica, dosagem sérica do PSA total, mensuração da testosterona total plasmática, e medida do VP utilizando-se o método ultrassonográfico (transabdominal), 1 ano após a inclusão.

A dosagem sérica do PSA foi realizada mediante coleta de 5 a 10 ml de sangue periférico e análise pelo método de quimioluminescência. Para a realização do mesmo, conforme orientação do laboratório de análises clínicas, foi necessário jejum de pelo menos 3 horas além de atender às seguintes condições:

- Não ter ejaculado nas últimas 48 horas;
- Não ter feito exercício em bicicleta (ergométrica ou não) nos últimos dois dias;
- Não ter andado de motocicleta nos últimos dois dias;
- Não ter praticado equitação nos últimos dois dias;
- Não ter usado supositório nos últimos três dias;
- Não ter sido submetido a sondagem uretral ou sido submetido ao exame de toque retal nos últimos três dias;
- Não ter sido submetido cistoscopia nos últimos cinco dias;
- Não ter sido submetido ultrassonografia transretal nos últimos sete dias;
- Não ter sido submetido colonoscopia ou retossigmoidoscopia nos últimos 15 dias;

- Não ter sido submetido estudo urodinâmico nos últimos 21 dias;
- Não ter sido submetido à biópsia de próstata nos últimos 30 dias.

A dosagem sérica de testosterona foi realizada mediante a coleta de cerca de 5-10 ml de sangue periférico durante o período matinal (até as 10 horas) pelo método de rádio-imunoensaio. A obtenção da amostra sanguínea, conforme recomendado pelo laboratório de análises clínicas, ocorreu no período da manhã pelo fato deste hormônio apresentar ritmo circadiano de secreção, com níveis maiores pela manhã, e que podem apresentar queda de até 35% no decorrer do dia.

A medida do volume prostático foi obtida pelo método ultrassonográfico por via transabdominal através do uso da fórmula da elipsóide. Trata-se de um método não invasivo, validado, com desconforto mínimo ao paciente, sendo o único preparo recomendado a plenitude vesical. Por ser um método examinador dependente, todas as medidas foram obtidas pelo mesmo radiologista.

4.6 - Análise Estatística:

Após a coleta dos dados do estudo nos tempos T0 (inclusão); T1 (uso da finasterida 1mg/dia por 6 meses); e T2 (uso de finasterida 1mg/dia por 12 meses), os mesmos foram catalogados e analisados estatisticamente.

A análise estatística da variação do PSA em função do tempo foi realizada através do teste Anova de Medidas Repetidas com teste Post Hoc de Bonferroni ($p < 0,001$). A análise da variação do VP, mensurado pela ultrassonografia transabdominal, e da testosterona plasmática total foi realizado o Teste t para

amostras pareadas. Visando analisar possíveis correlações entre as variáveis estudadas foi realizado o teste de Pearson.

5. Desenho do Estudo:

6. Resultados

A idade média dos pacientes foi de 29,05 anos (22-35). Dos pacientes selecionados 5,7% (3/52) apresentavam histórico familiar de câncer da próstata.

O valor médio na avaliação inicial (T0) da dosagem do PSA total, da testosterona plasmática total e do volume prostático mensurado pela ultrassonografia transabdominal, foi de 0,398 ng/ml (0,14-0,78); 735,77 ng/dL (548-927) e 21,35 ml (15-31ml) respectivamente.

A Tabela 1 descreve os valores do PSA, da testosterona total plasmática, e do volume prostático, dos 52 pacientes na avaliação inicial (T0).

Tabela 1- Valor sérico do PSA total (ng/ml), da testosterona plasmática total (ng/dL) e do volume prostático (ml), mensurado pela ultrassonografia transabdominal, nos pacientes portadores de alopecia androgênica masculina antes do início do tratamento.

Paciente	PSA	US	Testosterona	Paciente	PSA	US	Testosterona
	(ng/ml)	(ml)	(ng/dL)		(ng/ml)	(ml)	(ng/dL)
1	0.42	19	654	27	0.48	19	832
2	0.2	19	723	28	0.37	20	638
3	0.67	23	625	29	0.32	23	712
4	0.72	22	881	30	0.66	26	688
5	0.32	21	825	31	0.27	24	846
6	0.21	20	733	32	0.18	17	891
7	0.38	21	777	33	0.71	25	754

Continua

Conclusão

8	0.32	20	810	34	0.34	17	779
9	0.7	22	590	35	0.46	22	815
10	0.29	17	845	36	0.42	21	653
11	0.65	27	748	37	0.31	26	597
12	0.37	18	785	38	0.25	18	577
13	0.19	19	548	39	0.33	23	602
14	0.45	18	827	40	0.3	16	721
15	0.51	23	723	41	0.23	17	705
16	0.63	24	640	42	0.2	16	591
17	0.46	22	769	43	0.34	22	812
18	0.39	26	902	44	0.78	27	811
19	0.28	19	699	45	0.51	24	708
20	0.36	25	645	46	0.25	17	696
21	0.61	26	763	47	0.3	20	670
22	0.33	19	660	48	0.14	15	768
23	0.25	21	927	49	0.29	16	781
24	0.38	26	857	50	0.19	17	529
25	0.4	25	748	51	0.68	31	869
26	0.89	29	760	52	0.46	20	751

O valor médio, após 6 meses de tratamento com finasterida 1 mg/dia (T1), da dosagem do PSA sérico total foi de 0,358ng/ml (0,14-0,73). A Tabela 2

descreve os valores séricos do PSA total após 6 meses de tratamento com finasterida 1mg/dia.

Tabela 2- Valor sérico do PSA total (ng/ml) nos pacientes tratados com finasterida 1mg/dia por 6 meses

Paciente	PSA (ng/ml)	Paciente	PSA(ng/ml)
1	0.39	27	0.44
2	0.21	28	N/D
3	0.57	29	0.30
4	N/D	30	0.62
5	0.32	31	0.28
6	0.24	32	0.18
7	0.32	33	0.67
8	0.30	34	N/D
9	0.55	35	0.44
10	0.27	36	0.42
11	N/D	37	0.30
12	0.35	38	0.23
13	0.21	39	0.33
14	0.39	40	0.3
15	0.34	41	0.23

Continua

Conclusão

16	0.57	42	0.2
17	0.44	43	0.33
18	0.32	44	0.73
19	0.29	45	N/D
20	0.30	46	0.22
21	0.53	47	0.28
22	0.31	48	0.14
23	0.24	49	0.28
24	0.32	50	0.19
25	0.37	51	0.62
26	0.55	52	0.43

N/D: Não disponível

Um ano após o tratamento com finasterida 1mg/dia (T2), o valor médio da dosagem do PSA plasmático total, da testosterona sérica total e do volume prostático, mensurado pela ultrassonografia transabdominal, foi de 0,349ng/ml (0,13-0,70ng/ml), 738,2ng/dL (534-910ng/dL) e 20,04 ml (15-26ml) respectivamente. Os dados dos valores séricos da dosagem do PSA total, da testosterona total, e do volume prostático, estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Valor sérico do PSA total (ng/ml), da testosterona plasmática total (ng/dL) e do volume prostático (ml), mensurado pela ultrassonografia transabdominal, nos pacientes portadores de alopecia androgênica masculina após 12 meses de tratamento com finasterida 1mg/dia.

Paciente	PSA (ng/ml)	US (ml)	Testosterona (ng/dL)	Paciente	PSA (ng/ml)	US (ml)	Testosterona (ng/dL)
1	0.39	18	672	27	0.43	18	745
2	0.22	20	704	28	0.35	N/D	668
3	0.54	21	615	29	0.29	22	724
4	0.65	21	902	30	N/D	24	688
5	0.31	20	810	31	0.29	24	893
6	0.22	21	735	32	0.19	18	879
7	0.33	20	751	33	0.66	23	758
8	0.30	19	837	34	0.33	18	745
9	0.56	18	601	35	0.42	20	867
10	N/D	18	884	36	0.41	22	650
11	0.59	24	710	37	0.30	23	597
12	0.33	18	720	38	0.23	17	601
13	0.2	18	603	39	0.29	23	623
14	0.39	18	830	40	0.28	17	688
15	0.37	19	759	41	0.23	16	705
16	0.55	21	647	42	0.21	15	610
17	0.49	22	798	43	0.30	20	833
18	0.31	23	872	44	0.7	23	816
19	0.24	20	745	45	0.48	21	715

Continua

Conclusão

20	0.31	23	652	46	0.23	17	703
21	0.5	21	770	47	0.25	18	662
22	0.30	19	648	48	0.13	15	788
23	0.24	20	910	49	0.26	15	770
24	0.30	23	860	50	0.17	17	534
25	0.38	22	689	51	0.6	26	890
26	0.52	25	756	52	0.41	18	754

N/D: Não disponível

O teste t pareado não revelou diferença entre as médias do das dosagens de testosterona sérica total antes, 735,7 ng/dL, e um ano após o uso de finasterida 1mg/dia, 738,9 ng/dL, (M= -2,42; DP= 28,4); t (95%) =-0.6 ;p=0,54.

O valor médio do volume prostático antes e após o uso da finasterida 1mg/dia por 12 meses foi de 21,37 ml e 20,03 ml respectivamente, com queda de 6,3% após 12 meses de tratamento. O teste t pareado revelou uma diferença significativa entre estes valores (M= 1,33; DP= 1,67); t (95%) = 5,7;p<0,001.

Foi observada uma redução dos valores do PSA sérico total após 6 meses (9,21%) e 1 ano (10,51%) de tratamento com finasterida 1 mg/dia.

Em relação ao valor médio do PSA obtido no início do estudo, 0,39 ng/ml, foi observada diferença significativa entre o valores médios dosados após 6 meses, 035 ng/ml; e 12 meses, 0,34ng/ml, do uso da finasterida 1mg/dia, p=0,001; p<0,001, respectivamente.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o valor médio das dosagens do PSA com 6 meses (0,35 ng/ml) e 1 ano de tratamento com finasterida 1mg/dia (0,34 ng/ml), $p=0,10$ (Gráfico 1).

Gráfico 1- Valor médio do PSA sérico total (ng/ml) nos tempos T0, T1 e T2

No teste de correlação de *Pearson*, das variáveis estudadas, idade, valor sérico do PSA total, valor da testosterona plasmática total e medida do VP, em T0, T1 e T2, apenas os valores do PSA total em T1 e T2; da testosterona total em T0 e T2, e do VP mensurado em T0 e T2, apresentaram correlação, $r=0,96$; $r=0,95$; $r=0,92$, respectivamente.

Nenhum paciente descontinuou a droga quer seja por falta de eficácia ou por efeitos colaterais. O principal queixa durante o período do estudo foi a diminuição do volume do ejaculado em 15 (28,8%) dos indivíduos estudados.

7. DISCUSSÃO

A AAM é a principal causa de perda capilar. É estimado que 30 a 50% dos homens irão desenvolver algum grau de AAM por volta dos cinquenta anos de idade ⁽²⁷⁾. Também tem sido reportado que o padrão da perda capilar apresenta diferenças em relação à etnia e à idade, sendo mais prevalente nos homens caucasianos ⁽²⁸⁾. Já os indivíduos negros, orientais e americanos nativos geralmente preservam os cabelos da região frontal e apresentam calvície mais tardiamente e menos intensa ⁽²⁹⁻³¹⁾.

A perda capilar nos homens muitas vezes está associada a problemas de socialização e a dificuldade de aceitar a própria imagem corporal. O impacto negativo na autoestima gerado pela calvície é, na maioria das vezes, tratada de maneira trivial pelos não afetados ⁽³²⁻³⁴⁾. Um estudo realizado na Coreia avaliou a percepção dos homens portadores de AAM por mulheres e homens não portadores desta condição. Os resultados revelaram que 90% das mulheres consideravam os homens portadores de alopecia menos atraentes, taxa superior a apontada pelos homens não calvos para a mesma condição ⁽³⁵⁾.

A AAM também tem sido associada a outras doenças. Sua presença foi descrita como fator de risco para doenças cardiovasculares ⁽³⁶⁾. Um estudo retrospectivo, realizado por Lotufo et al.⁽³⁷⁾, incluiu 22.071 indivíduos e revelou associação positiva entre homens portadores de calvície em *vertex* (coroa do padre), diferentemente daqueles com perda capilar na região frontal, e o maior risco de infarto agudo do miocárdio ⁽³⁷⁾. Outra associação entre a perda capilar, desta vez na região frontal antes dos 30 anos de idade, e o nível do colesterol sérico e pressão arterial aumentados, também foi relatada ⁽³⁸⁾. Entretanto devemos tomar cuidado

com os resultados acima, pois se tratam de estudos populacionais, retrospectivos, e sem avaliação da calvície por dermatologistas especializados.

Outra importante associação da AAM descrita é o aumento da incidência de HPB, ao ponto de alguns autores considerarem a calvície como um marcador precoce para esta afecção ^(39,40). O CP também foi relacionado alopecia androgenética. Um estudo australiano com seguimento de 11 anos sugeriu que a calvície em *vertex* estaria relacionada ao aumento de 50% no risco relativo de apresentar a doença ⁽⁴¹⁾. Uma meta-análise utilizando dados do *MEDLINE* e Fundação *Cochrane* também encontrou risco aumentado para o desenvolvimento do CP somente nos homens portadores de calvície em *vertex*, não estando associado aos outros padrões de perda capilar ⁽⁴²⁾. Uma possível explicação para os achados acima é a íntima relação destas afecções com os andrógenos.

Apesar das associações encontradas devemos lembrar que todos estes estudos foram populacionais sendo a calvície relatada pelo paciente ou médico não especializado (dermatologista)⁽⁴³⁾. Entretanto muito mais pelo aspecto psicológico desencadeado pela AAM do que pelas possíveis enfermidades que possam por ventura estarem relacionadas a esta condição, a busca por tratamentos seguros, sem efeitos colaterais e com resultados satisfatórios é constante.

A tendência familiar assim como a etnia são reconhecidamente os principais fatores de risco para a calvície ^(31,44). Estudos revelaram que a hereditariedade é o principal fator para a AAM, respondendo por 80% de todos os casos ⁽⁴⁵⁾. Na realidade os fatores genéticos modificam a magnitude da resposta do folículo capilar aos andrógenos circulantes.

O papel dos andrógenos na calvície masculina é bem estabelecido. O anatomista americano James Hamilton observou que os homens castrados não

apresentavam AAM, a não ser que fossem tratados com testosterona ⁽⁴⁶⁾. Entretanto os valores das dosagens plasmáticas dos da testosterona total, do DHEA e da testosterona livre, não demonstraram relação com a alopecia masculina ⁽⁴⁷⁾. Posteriormente foi evidenciado que a DHT é a principal responsável pela ativação do receptor androgênico do folículo capilar culminando com a AAM⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. A DHT é o resultado da conversão da testosterona plasmática pela ação da enzima 5AR e apresenta 5 vezes mais afinidade pelo receptor androgênico do que a testosterona livre⁽⁵¹⁾.

Existem duas isoformas da enzima 5AR. A isoforma tipo 2, responsável por 80% da DHT circulante ⁽⁵¹⁾, foi encontrada através de ensaios de imunohistoquímica, na papila dérmica, nos ductos sebáceos, na bainha interna da raiz do folículo capilar e também na próstata, testículo e fígado ^(52,53).

A hiperatividade dos andrógenos intrafoliculares pode também ser resultado de fatores como o aumento do número dos receptores androgênicos ⁽⁵⁴⁾, polimorfismos funcionais do receptor androgênico, aumento local da produção DHT ou diminuição da degradação da mesma ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Apesar de outros estudos terem demonstrado o papel poligênico ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ e a presença de outras enzimas envolvidas no processo da perda capilar ^(61,62), a diminuição dos níveis de DHT foi comprovada como uma terapia eficaz.

A finasterida, uma droga sintética, é um potente antagonista altamente seletivo da isoforma tipo 2 da 5 AR. Não é considerada um antiandrógeno, seu mecanismo de ação baseia-se na ligação irreversível com a 5AR tipo 2 impedindo a conversão da testosterona em DHT, sua meia vida é de 8 horas. O *Food and Drug Administration* aprovou seu uso, na dose de 5mg/dia, para o

tratamento da HPB em 1992, e em 1997, na dose de 1mg/dia, para o tratamento da AAM.

Ação da finasterida, na dose de 5mg/dia, sobre a próstata já é bem conhecida de nós urologistas. A DHT, produzida pelas células basais e estromais prostáticas, age nas células epiteliais ductais acinares, mediando as interações estroma-epitélio que combinada a outros fatores de crescimento levam ao desenvolvimento da HPB. O bloqueio da 5AR na próstata leva a uma redução de 20 a 30% no volume prostático, principalmente devido a retração no epitélio glandular. A perda do tecido glandular também é responsável pela redução dos valores do PSA em aproximadamente 40 a 50% após 6 meses de uso da droga^(63,64).

Diferente do estudo de D'Amico e Roehrborn⁽¹⁸⁾ que através de um estudo randomizado controlado encontraram quedas de 40 e 50% nos valores do PSA em homem em uso de finasterida 1mg/dia por 48 semanas nas faixas etárias de 40-49 anos e 50-59 anos para o tratamento de AAM, respectivamente. Nossos resultados revelaram uma queda menos significativa. Após 6 meses e 1 ano de tratamento observamos uma queda de 9,21% e 11,51% em relação ao valor médio do PSA inicial ($p=0,001$; $p<0.001$).

Uma explicação para este achado é que diferentemente do nosso estudo que incluiu apenas pacientes jovens, com menos de 40 anos de idade, o estudo de D'Amico e Roehrborn⁽¹⁸⁾ avaliaram pacientes com mais de 40 anos, ou seja pacientes nos quais a presença HPB é mais prevalente, logo, nesta população, a redução do tecido glandular é mais proeminente e conseqüentemente ocorre maior redução do valor do PSA sérico total.

O fato de não termos encontrado redução dos níveis de testosterona total plasmática com o uso da droga após 1 ano é esperado, pois a finasterida não é

um antiandrógeno e obviamente não bloqueia a síntese da testosterona, logo é de se esperar que o nível deste hormônio permaneça inalterado durante uso da droga, fato este já relatado por outros ⁽⁶⁵⁾.

Em relação ao VP detectamos redução estatisticamente significativa, porém pequena (6,3%) após o uso da finasterida para AAM. Apesar dos valores médios nos tempos T0 e T2 terem apresentado somente uma pequena variação (21,37ml; 20,3ml) o Teste t demonstrou uma diferença estatisticamente significativa, $p < 0,001$. Uma possível explicação para o nosso achado é o pequeno volume do componente epitelial na composição prostática dos indivíduos estudados. Sabemos que nos indivíduos mais velhos o número de células de diferentes tipos da glândula prostática está aumentado, fato facilmente revelado pela presença de HPB histológica em aproximadamente 50% dos homens aos 50 anos de idade⁽⁶⁶⁾. Logo, devido ao componente epitelial ser menor nos jovens do que nos indivíduos maiores de 40 anos, é de se esperar diminuição inferior ao observado nos pacientes portadores de HPB.

Não foi escopo do nosso estudo a avaliação de efeitos colaterais do uso da finasterida, entretanto não observamos nenhuma interrupção da droga durante o período do estudo na faixa etária estudada.

Algumas questões importantes emergem dos nossos resultados:

1. O uso contínuo da finasterida, na dosagem de 1mg/dia, em pacientes jovens, pode inibir a hiperplasia do tecido epitelial prostático?

2. A correção do valor do PSA sérico total, para indicação de biópsia prostática, multiplicando-se o valor obtido por 2 nos indivíduos fazendo uso de finasterida desde a juventude é correto?

Estudos prospectivos com maior tempo de seguimento são necessários para que possamos ter uma conclusão acerca dos reais efeitos do uso prolongado de inibidores de 5 AR em pacientes jovens para o tratamento da AAM.

8. CONCLUSÕES

1. O uso da finasterida 1 mg/dia, em pacientes com menos de 40 anos de idade, promove queda do valor médio do PSA sérico total, de 9,21% e 10,51% ($p=0,01$; $p<0,001$) respectivamente, após 6 e 12 meses de uso da droga.
2. O uso da finasterida 1mg/dia por 12 meses, em pacientes com menos de 40 anos de idade, reduz o valor médio do volume prostático de 21,37 ml para 20,03 ml, queda de 6,3% ($p<0,001$).
3. O uso da finasterida 1mg/dia por 12 meses, em pacientes com menos de 40 anos de idade, não altera o valor sérico da testosterona total.

REFERÊNCIAS

- 1 Netter FH. Atlas de anatomia humana. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2000.
- 2 Geller J. Overview of benign prostatic hypertrophy. *Urology*. 1989 Oct;34(4 Suppl):57-63.
- 3 Matsumoto AM, Bremner WJ. Testicular disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
- 4 Nieschlag E, Behre HM, compilers. *Andrology: male reproductive health and function*. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag; 2010.
- 5 Abdallah RT, Simon JA. Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder. *Int J Impot Res*. 2007 Sep-Oct;19(5):458-63.
- 6 Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005;26:833–76.
- 7 Sinisi AA, Pasquali D, Notaro A, et al. Sexual differentiation. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(3 Suppl):23-8.
- 8 Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c1996-2015. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br>
- 9 Sociedade Brasileira de Urologia [Internet]. Diretrizes SBU: rastreamento do cancer prostatico. 2014. Disponível em: <http://www.sbu.org.br/?diretrizes-sbu>
- 10 Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):419-26.
- 11 Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2008 Jan;101(1):5-10.
- 12 So A, Goldenberg L, Gleave ME. Prostate specific antigen: an updated review. *Can J Urol*. 2003 Dec;10(6):2040-50.
- 13 Thorek DL, Evans MJ, Carlsson SV, et al. Prostate-specific kallikrein-related peptidases and their relation to prostate cancer biology and detection. Established relevance and emerging roles. *Thromb Haemost*. 2013 Sep;110(3):484-92.
- 14 Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2002 Apr;19(6):413-25.

- 15 Aggarwal S, Thareja S, Verma A, et al. An overview on 5 α -reductase inhibitors. *Steroids*. 2010 Feb;75(2):109-53.
- 16 Helsen C, Van den Broeck T, Voet A, et al. Androgen receptor antagonists for prostate cancer therapy. *Endocr Relat Cancer*. 2014 May;21(4):T105-18.
- 17 Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):386-99.
- 18 D'Amico AV, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007 Jan;8(1):21-5.
- 19 Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci*. 1951;53:708-28.
- 20 Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J*. 1975;68:1359-65.
- 21 Rhodes T, Girman CJ, Savin RC. Prevalence of male pattern hair loss in 18-49 year old men. *Dermatol Surg*. 1998;24:1330-2.
- 22 Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female hair loss in Maryborough. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2005;10:184-9.
- 23 Banka N, Bunagan MJ, Shapiro J. Pattern hair loss in men: diagnosis and medical treatment. *Dermatol Clin*. 2013 Jan;31(1):129-40.
- 24 Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin - from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol*. 2004;13 Suppl 4:5-10.
- 25 Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16:246-53.
- 26 Batrinos ML. The endocrinology of baldness. *Hormones (Athens)*. 2014 Apr-Jun;13(2):197-212.
- 27 Oslen EA. Disorders of hair growth: diagnosis and treatment. New York: McGraw-Hill; 1994.
- 28 Montagna W, Ellis R. The biology of hair growth. New York: Academic Press;1958. p. 399-433.
- 29 Muller SA. Alopecia: syndromes of genetic significance. *J Invest Dermatol*. 1973;60:475-92.
- 30 Smith MA, Wells RS. Male type alopecia, alopecia areata and normahair in women: family histories. *Arch Dermatol*. 1964;89:95-8.

- 31 Setty LR. Hair patterns of the scalp in white and Negro males. *Am J PhysAnthropol.*1970;33:49-55.
- 32 Cash TF. The psychological effects of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:926-31.
- 33 33. Budd D, Himmelberger D, Rhodes T, et al. The effects of hair loss inEuropean men: a survey in four countries. *Eur J Dermatol.* 2000;10:122-7.
- 34 Passchier J. Quality of life issues in male pattern hair loss. *Dermatology.* 1998;197:217-8.
- 35 Lee HJ, Ha SJ, Kim D, et al. Perception of men with androgenetic alopecia by women and nonbalding men in Korea: how the nonbald regard the bald. *Int J Dermatol.* 2002;41:867-9.
- 36 Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, et al. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J.* 1972;34:458-64.
- 37 Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, et al. Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physicians Health Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:165-71.
- 38 Herrera CR, D'Agostino RB, Gerstman BB, et al. Baldness and coronary heart disease rates in men from the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142:828-33.
- 39 Oh BR, Kim SJ, Moon JD, et al. Association of benign prostatic hyperplasia with male pattern baldness. *Urology.* 1998;51:744-8.
- 40 Arias-Santiago S, Arrabal-Polo MA, Buendía-Eisman A, et al. Androgenetic alopecia as an early marker of benign prostatic hyperplasia. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Mar;66(3):401-8.
- 41 Hawk E, Brewslow RA, Graubard BI. Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2000;9:523-7.
- 42 Amoretti A, Laydner H, Bergfeld W. Androgenetic alopecia and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jun;68(6):937-43.
- 43 43. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Male pattern baldness is not associated with established cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Sci (Lond).* 2001;100:401-4.
- 44 44. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, et al. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol.* 2003;121:1561-64.
- 45 45. Ellis JA, Harrap SB. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol.* 2001;19:149-54.

- 46 Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an insitant in common baldness. *Am J Anat.* 1942;71:451-80.
- 47 Schmidt JB. Hormonal basis of male and female androgenic alopecia: clinical relevance. *Skin Pharmacol.* 1994;7:61-6.
- 48 Hamilton JB. Effect of castration in adolescent and young adult males upon further changes in the proportion of bare and hairy scalp. *J Clin Endocrinol Metab.* 1960;20:1309-18.
- 49 Griffin JE, Wilson JD. The resistance syndromes: 5a reductase deficiency, testicular feminisation and related disorders. In: Baudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease.* New York: McGraw Hill; 1989. p. 1919-44.
- 50 Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, et al. Steroid 5alphareductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science.* 1974;186:1213-5.
- 51 Itami S, Kurata S, Sonoda T, et al. Characterization of 5 alpha-reductasein cultured human dermal papilla cells from beard and occipital scalp hair. *J Invest Dermatol.* 1991;96:57-60.
- 52 Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism:basic researchand clinical perspectives. *J Invest Dermatol.* 2002;119:992-1007.
- 53 Pelletier G, Luu-The V, Huang XF, et al. Localization by in situ hybridization of steroid 5 alpha-reductase isozyme gene expression in the human prostate and preputial skin. *J Urol.* 1998;160:577-82.
- 54 Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med.* 2002;4(22):1-11.
- 55 Schweikert HU, Wilson JD. Regulation of human hair growth by steroid hormones. II. Androstenedione metabolism in isolated hairs. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:1012-9.
- 56 Hoffmann R, Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: Etiopathogenesis. *Eur J Dermat.* 2000;10(4):319-27.
- 57 Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth inandrogenetic alopecia. *Dermatol Clin.* 1996;14:697-711.
- 58 Hillmer AM, Brockschmidt FF, Hanneken S, et al. Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 2011. *Nat Genet.* 2008 Nov;40(11):1279-81.
- 59 Brockschmidt FF, Heilmann S, Ellis JA, et al. Susceptibility variants on chromosome 7p21.1 suggest HDAC9 as a new candidate gene for male patternbaldness. *Br J Dermatol.* Dec 2011;165(6):1293-302.

- 60 Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol.* 2001Mar;116(3):452–5.
- 61 Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol.* 2001;116:793-800.
- 62 Itami S, Kurata S, Takayasu S. Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;212:988-94.
- 63 Cote RJ, Skinner EC, Salem CE, et al. The effect of finasteride on the prostate gland in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Br J Cancer.* 1998;78:413–8.
- 64 Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, et al. Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. *Urology.* 1999;53:574–80.
- 65 Uygur MC, Arik AI, Altug U, et al. Effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride on serum levels of gonadal, adrenal, and hypophyseal hormones and its clinical significance: a prospective clinical study. *Steroids.* 1998;63:208-13.
- 66 Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984 Sep;132(3):474-9.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro (a) Senhor (a),

Estamos realizando o trabalho de pesquisa ALTERAÇÕES DOS NÍVEIS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO E DO VOLUME PROSTÁTICO EM PACIENTES JOVENS FAZENDO USO DE FINASTERIDA PARA ALOPECIA ANDROGÊNICA.

Nesse trabalho, caso o senhor (a) ou seu familiar concorde em participar, estudaremos o efeito dessa medicação (finasterida), quando utilizada para alopecia androgênica na dose de 1 mg/dia, no volume prostático e no nível sanguíneo do antígeno prostático específico (PSA).

O objetivo deste trabalho é avaliar e comparar a influência da finasterida na dose de 1 mg/dia no volume prostático e no valor do PSA em pacientes jovens. A importância desta pesquisa decorre do fato de que, em pacientes de faixa etária um pouco superior (a partir dos 45 anos), com hiperplasia prostática benigna e utilizando finasterida na dose de 5 mg/dia para tal fim, após 6 meses ocorre uma queda de cerca de 50% no valor do PSA, o que leva a alteração na interpretação desse exame para fins de rastreamento de câncer de próstata.

Caso o senhor (a) ou seu familiar, concorde em participar do estudo é importante que saiba que:

- No estudo utilizaremos a dosagem do valor sanguíneo do PSA em 3 ocasiões diferentes, a saber: no início do trabalho, após 6 meses e após 12 meses.
- Utilizaremos ainda a aferição do volume prostático por método ultrassonográfico abdominal em duas ocasiões, a saber: no início do trabalho e após 12 meses.
- Dessa forma, o desenvolvimento desta pesquisa não apresenta riscos para o senhor (a);
- Esclarecemos também que não haverá nenhum benefício imediato para o (a) senhor(a) ou seu familiar, a não ser que deveremos passar a conhecer melhor os efeitos da droga finasterida na dose de 1 mg/dia e seu possível efeito na interpretação de valores futuros de PSA para fins de rastreamento de câncer de próstata.
- O (a) senhor (a) ou seu familiar não terá nenhum custo financeiro, nem será remunerado pela participação na pesquisa;
- Nos comprometemos a manter seu nome em sigilo, também não divulgando outros dados que possam identificar a sua pessoa ou seu familiar;
- Os participantes da pesquisa poderão ser seguidos no nosso serviço, ou, caso desejem ser acompanhados por outros profissionais, nós nos responsabilizamos por passar quaisquer informações desejadas para seus médicos;

- O (a) senhor (a) ou seu familiar pode se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem que tenha que se justificar, e sem qualquer penalização ou prejuízo do seu atendimento ou tratamento em nosso hospital.

Caso concorde em participar, solicitamos que assine o termo abaixo:

<u>Termo de Consentimento</u>	
Eu,	_____
RG _____,	aceito espontaneamente participar deste trabalho, podendo desistir a qualquer momento, se assim achar conveniente.
Eu,	_____
RG _____,	_____ (grau de parentesco com o paciente),
aceito	espontaneamente
familiar _____	que meu
	participe deste trabalho,
	podendo desistir a qualquer momento, se assim achar conveniente.

Dr Rafael Bozzo Tacino e Prof Dr Rodolfo Borges dos Reis
Pesquisadores responsáveis