

Farmacoterapia do Cancro da Próstata

Beatriz Pereira Domingos

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023

Farmacoterapia do Cancro da Próstata

Beatriz Pereira Domingos

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Farmacoterapia do Cancro da Próstata

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluídas.

Faro, setembro de 2023

(Beatriz Pereira Domingos)

Copyright© Beatriz Pereira Domingos

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

O alcançar desta etapa não teria sido possível sem a colaboração, carinho e dedicação por parte de várias pessoas ao longo de todo este percurso da minha formação.

A todos aqueles que me acompanharam nesta jornada nem sempre foi fácil, mas extremamente gratificante, partilhando comigo a sua sabedoria e amizade. Assim, não quero deixar passar esta oportunidade para agradecer e dedicar esta Dissertação a todos aqueles que, direta ou indiretamente, deixaram um pouco de si.

Ao meu orientador, **Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição**, por toda a paciência e empenho com que sempre me orientou nesta Dissertação mesmo estando envolvido em várias atividades e projetos, nunca deixou de me apoiar.

A todos os **docentes** que contribuíram para a minha formação ao longo deste curso, por todos os conhecimentos e contributo para o meu crescimento pessoal e educacional.

Aos meus **pais**, não só pelo apoio, carinho, suporte e amor incondicional dados ao longo de todo o meu percurso académico, como em toda a minha vida, e por sempre terem tornado possível a realização dos meus sonhos.

Aos meus **avós maternos e paternos**, que sempre estiveram comigo em todos os momentos, por serem um exemplo de vida e por toda a força e persistência para nunca desistir. Nunca haverá palavras para descrever o quão importante foram durante este percurso e ao longo da minha vida.

Aos meus **irmãos** que me acompanham nesta caminhada académica, que estão sempre lá. Vocês são os melhores dos melhores.

Às minhas **amigas** que tiveram um papel importante nesta caminhada, por todas aquelas horas de estudo juntas e por terem sido o meu apoio e suporte durante os últimos cinco anos.

A todos os **amigos** que fiz durante esta etapa da minha vida, agradeço pelas boas memórias que vou levar para sempre.

Ao meu **namorado**, por toda a paciência, compreensão e apoio nos momentos mais difíceis.

À minha restante **família** por serem quem são e pela estabilidade emocional que sempre me proporcionaram.

A todos, mais uma vez, muito obrigada!

*“Nobody said it was easy
No one ever said it would be so hard”*

(The Scientist, Coldplay)

RESUMO

O carcinoma da próstata é uma das doenças oncológicas mais comuns na população masculina e o quarto cancro mais diagnosticado em todo o mundo. É a neoplasia maligna mais comumente diagnosticada no homem, sendo a segunda causa de morte oncológica logo a seguir ao carcinoma pulmonar.

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento das capacidades diagnósticas e o aumento do número casos diagnosticados, sobretudo nos países economicamente mais desenvolvidos, o cancro da próstata conta com um estudo crescente ao nível da sua abordagem terapêutica.

Ainda que muito frequente, esta é uma doença localizada e indolente. Existem múltiplas opções terapêuticas, sendo a neoplasia em estágio inicial tratada eficazmente por radioterapia ou cirurgia local. No entanto, determinados doentes desenvolvem progressão bioquímica, com evolução para uma fase de cancro da próstata avançado, sendo que o tratamento passará por terapia de privação androgénica por castração cirúrgica ou química. Ainda que inicialmente eficaz, a resposta à terapia de privação androgénica é apenas temporária, após o período de resposta ao tratamento, surge a fase de carcinoma da próstata resistente à castração. Atualmente, permanece a evolução contínua no conhecimento dos mecanismos envolvidos na resistência androgénica pelo que surgem novas opções de tratamento.

Com base nas considerações anteriores, o principal objetivo desta Dissertação foi efetuar uma revisão bibliográfica sobre a farmacoterapia do cancro da próstata, apresentando uma base teórica relativa à doença e explorando as opções de tratamento disponíveis. Em relação à metodologia, procedeu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos, livros técnicos e *guidelines*. Concluiu-se que os fármacos mais relevantes são o docetaxel, o cabazitaxel, a abiraterona e a enzalutamida; e que a intervenção do farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, é uma mais-valia na gestão da farmacoterapia e da doença.

Palavras-chave: Cancro da Próstata; Farmacoterapia; Fatores de risco; Rastreio e Diagnóstico; Papel do Farmacêutico; Medidas não farmacológicas.

ABSTRACT

Prostate carcinoma is one of the most common oncological diseases in the male population and the fourth most diagnosed cancer worldwide. It is the most commonly diagnosed malignant neoplasm in men and the second leading cause of cancer death after lung carcinoma.

In recent decades, with the development of diagnostic capabilities and the increase in the number of cases diagnosed, especially in more economically developed countries, prostate cancer has been increasingly studied in terms of its therapeutic approach.

Although very common, this is a localised and indolent disease. There are multiple therapeutic options, with early-stage neoplasia being effectively treated by local radiotherapy or surgery. However, certain patients develop biochemical progression, evolving into advanced prostate cancer, and treatment will involve androgen deprivation therapy through surgical or chemical castration. Although initially effective, the response to androgen deprivation therapy is only temporary; after the period of response to treatment, the stage of castration-resistant prostate carcinoma emerges. Currently, there is continuing progress in understanding the mechanisms involved in androgen resistance and new treatment options are emerging.

Based on the previous considerations, the main objective of this Dissertation was to carry out a bibliographical review on the pharmacotherapy of prostate cancer, presenting a theoretical basis regarding the disease and exploring the available treatment options. In relation to the methodology, a documentary analysis of various bibliographic sources was performed, giving priority to scientific articles, technical books, and guidelines. It was concluded that the most relevant drugs are docetaxel, cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide; and that the intervention of the pharmacist, as a medicinal product specialist, is an added value in the management of pharmacotherapy and disease.

Keywords: Prostate Cancer; Pharmacotherapy; Risk Factors; Screening and Diagnosis; Role of the Pharmacist; Non-pharmacological measures.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	v
ÍNDICE.....	vii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Objetivos	3
1.2. Metodologia.....	3
2. O CANCRO DA PRÓSTATA	4
2.1. Incidência e prevalência.....	5
2.2. A Próstata.....	6
2.2.1. Anatomia e histologia.....	7
2.2.2. Outras patologias frequentes	9
2.2.2.1. Hiperplasia benigna da próstata	9
2.2.2.2. Prostatite.....	11
2.3. Sinais e sintomas.....	15
2.4. Fatores de risco	16
2.5. Fisiopatologia.....	17
2.6. Diagnóstico	20
2.7. Sistema de classificação e estadiamento.....	26
2.7. Rastreio e deteção precoce individual.....	29
3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA	31
3.1. Cancro da próstata sensível à castração	35
3.1.1. Cancro da próstata não metastático sensível à castração	35
3.1.1.1. Terapêutica de supressão androgénica	35
3.1.1.2. Orquiectomia.....	36
3.1.1.3. Agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante.....	36
3.1.1.4. Antagonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante	37
3.1.1.5. Antiandrógenos	38

3.1.1.5.1. Antiandrogénios esteroides	38
3.1.1.5.2. Antiandrogénios não esteroides	38
3.1.2. Cancro da próstata metastático sensível à castração	38
3.1.2.1. Terapêutica hormonal de nova geração.....	39
3.2. Cancro da próstata resistente à castração.....	39
3.2.1. Cancro não metastático	40
3.2.2. Cancro metastático	40
3.2.2.1. Quimioterapia com taxanos.....	40
3.2.2.2. Imunoterapia.....	41
3.2.2.3. Inibidores da PARP	41
3.2.2.3. Inibidor de PSMA	42
4. METÁSTASES ÓSSEAS E TRATAMENTO PREVENTIVO	42
5. POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS / FÁRMACOS EM INVESTIGAÇÃO	44
6. UTILIZAÇÃO <i>OFF-LABEL</i> DE MEDICAMENTOS	45
7. PRINCIPAIS FÁRMACOS.....	46
7.1. Docetaxel	46
7.2. Cabazitaxel.....	47
7.3. Abiraterona	48
7.4. Enzalutamida	49
7.5. Sipuleucel-T.....	50
8. MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS	51
8.1. Vigilância ativa e espera vigilante	52
8.2. Prostatectomia radical.....	54
8.3. Radioterapia	54
8.3.1. Braquiterapia	54
8.3.2. Radioterapia de feixe externo.....	55
8.3.3. Crioterapia.....	56
9. PAPEL DO FARMACÊUTICO	57
9.1. Intervenções farmacêuticas nos cuidados oncológicos.....	57
10. CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Cancro da próstata. Adaptado de (10).....	4
Figura 2.2.1. Anatomia geniturinária masculina. Adaptado de (14).....	6
Figura 2.2.1.1. Ilustração esquemática da próstata humana (localização das três zonas). Adaptado de (15).....	7
Figura 2.2.2.1.1. Ilustração da hiperplasia benigna da próstata. Adaptado de (22).....	9
Figura 2.2.2.2.1. Ilustração da prostatite. Adaptado de (22).....	12
Figura 2.6.1. Diagnóstico e estadiamento do cancro da próstata. Adaptado de (8).....	21
Figura 2.6.2. Exame de toque retal. Adaptado de (67).....	24
Figura 2.6.3. Biópsia da próstata. Adaptado de (71).....	25
Figura 7.1.1. Estrutura química do docetaxel. Adaptado de (107).....	46
Figura 7.2.1. Estrutura química do cabazitaxel. Adaptado de (107).....	47
Figura 7.3.1. Estrutura química da abiraterona. Adaptado de (107).....	48
Figura 7.4.1. Estrutura química da enzalutamida. Adaptado de (107).....	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.7.1. Estadiamento TNM do cancro da próstata. Adaptado de (12).....	27
Quadro 2.7.2. Significado do risco de pontuação ISUP. Adaptado de (74).....	29
Quadro 3.1. Farmacoterapia do cancro da próstata metastático resistente à castração. Adaptado de (78).....	32
Quadro 3.2. Farmacoterapia do cancro da próstata sensível a hormonas. Adaptado de (78).....	34
Quadro 3.3. Farmacoterapia do cancro da próstata não metastático. Adaptado de (78).....	34
Quadro 8.1. Estratégias terapêuticas associadas ao risco tumoral. Adaptado de (77).....	51
Quadro 8.1.1. Grupos de risco para o cancro da próstata localizado e localmente avançado. Adaptado de (12).....	52
Quadro 8.1.2. Definições de vigilância ativa e espera vigilante. Adaptado de (12, 85)...	53
Quadro 8.3.1.1. Diferença entre braquiterapia LDR e HDR. Adaptado de (85).....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

5AR	5-alfa redutase
AA	Antiandrogénios
ABP	Prostatite bacteriana aguda
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
AP	Prostatite assintomática
ARPI	Inibidores da via do recetor androgénico
BER	<i>Base excision repair</i>
BRCA2	<i>Breast cancer 2</i>
BT	Braquiterapia
CaP	Cancro da próstata
CRPC	Cancro da próstata resistente à castração
CV	Cardiovascular(es)
DHT	Di-hidrotestosterona
DRE	Exame de toque retal
EAU	Associação Europeia de Urologia
EBRT	Radioterapia de feixe externo
EMT	Transição epitelial mesenquimal
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
f-PSA	PSA livre
FSH	Hormona folículo estimulante
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas
GS	Pontuação de Gleason
HBOC	Cancro hereditário da mama e do ovário
HBP	Hiperplasia benigna da próstata
HDR	Alta taxa de dose
HPV	Vírus do papiloma humano
IGRT	Radioterapia guiada por imagem

IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
iPARP	Inibidores da PARP
ISUP	Sociedade Internacional de Patologia Urológica
LDR	Baixa taxa de dose
LH	Hormona luteinizante
LHRH	Hormona libertadora da hormona luteinizante
LPRC	Cancro da próstata resistente à castração
LS	Síndrome de Lynch
mCPRC	Cancro da próstata metastático resistente à castração
mCSPC/mHSPC	Cancro da próstata metastático sensível à castração
mPMRI	Ressonância magnética multiparamétrica
NICE	Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados
NIH-CPSI	<i>National Institutes of Prostatitis Symptoms Index</i>
nmCRPC	Cancro da próstata não metastático resistente à castração
PBC	Prostatite bacteriana crónica
PC/CPPS	Prostatite Crónica/Síndrome da Dor Pélvica Crónica
PET-TC	Tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada
PR	Prostatectomia radical
PSA	Antigénio específico da próstata
PSMA	Antigénio de membrana específico da próstata
PSMA-PET	Tomografia por emissões de positrões com tomografia computadorizada do PSA
QdV	Qualidade de vida
RA	Recetor de androgénios
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RM	Ressonância magnética
RM/TRUS	Ressonância magnética/Ultrassom transretal
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RT	Radioterapia
RTUP	Ressecção transuretral da próstata
SM	Síndrome metabólica
TC/TAC	Tomografia computadorizada
TPA	Terapia privação de androgénios

t-PSA	PSA sérico total
TRUS	Ecografia transretal
VMAT	Radioterapia de arco volumétrico
VPP	Valor preditivo positivo
WHO	Organização Mundial da Saúde

1. INTRODUÇÃO

O cancro da próstata (CaP) apresenta uma elevada incidência a nível mundial, sendo a neoplasia mais comum no sexo masculino. Apesar da maioria dos diagnósticos serem realizados a partir dos 65 anos de idade, o risco de desenvolvimento deste carcinoma aumenta, significativamente, a partir dos 50 anos, constituindo a segunda causa de morte de origem neoplásica. Os principais fatores de risco incluem a idade, a raça negra e os fatores genéticos e dietéticos (1).

O CaP é uma patologia extremamente heterogénea, demonstrando uma grande variabilidade relativamente à sua história natural, clínica e abordagem terapêutica. Embora seja uma patologia relativamente indolente e controlável na sua fase localizada, uma vez avançada, apresenta mau prognóstico e difícil tratamento (2, 3).

A próstata é uma glândula androgénio-dependente do sistema reprodutor masculino localizada sob a bexiga. A sua principal função é segregar um líquido, de aparência leitosa e alcalina, que constitui 50-75% do volume do sémen, essencial à proteção dos espermatozoides no meio vaginal. Os espermatozoides são formados nos testículos e apresentam capacidade de transpor, através do vaso deferente, a vesícula seminal. Posteriormente, já sob forma de fluido seminal, chegam à glândula prostática, transposta pela uretra, disponíveis a serem libertados, em contexto reprodutivo (2, 3).

Os androgénios, como a testosterona e o seu metabolito, di-hidrotestosterona (DHT), são primordiais ao adequado funcionamento da próstata, contudo, a presença de alterações, nomeadamente, na sua produção e/ou ações têm sido relacionadas com algumas doenças prostáticas, como a hiperplasia benigna da próstata (HBP) e o CaP. Ambas estão relacionadas com a idade do indivíduo e apresentam-se como doenças proliferativas de nível de morbilidade e mortalidade significativo (2, 3).

Na neoplasia prostática, a testosterona promove a proliferação das células tumorais e, conseqüentemente, a inibição desta hormona possibilita retardar a progressão da doença e melhorar a sobrevida (2, 3).

A redução da testosterona sérica para valores inferiores a 50 ng/dl (castração), pode ser efetuada de forma cirúrgica ou química, sendo os agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH), mais comumente utilizados (4).

O rastreio com o antígeno específico da próstata (PSA) está relacionado com uma redução significativa da mortalidade por CaP, porém, o benefício deste mantém-se controverso, dada a sua limitada especificidade para identificar cancro da próstata clinicamente significativo. Na generalidade dos casos, o CaP apresenta um comportamento indolente, tornando-se importante ponderar a qualidade de vida do doente e os efeitos indesejáveis do tratamento. Após o rastreio e diagnóstico de CaP, existem várias modalidades terapêuticas, dependendo do estágio da doença (5).

A fase inicial da doença é, frequentemente, assintomática, sendo suspeitada pelo valor de PSA elevado ou toque retal anormal. O diagnóstico definitivo só é determinado com a confirmação histopatológica de amostras de biópsia prostática, sendo que mais de 95% dos tumores são adenocarcinomas (5).

Os tratamentos com intenção curativa englobam a prostatectomia radical (PR), a radioterapia (RT) externa e a braquiterapia (BT). Os tumores localizados necessitam de ser classificados relativamente ao seu risco de acordo com os critérios D'Amico, que incluem os níveis de PSA, a pontuação de Gleason (GS) e o estadiamento clínico, de forma a direcionar o prognóstico e a terapêutica. Na doença localizada de baixo risco ou intermédio, o tratamento baseia-se por vigilância ativa ou tratamento local, respetivamente (PR, BT ou RT externa). No CaP localizado de alto risco e no estágio localmente avançado, o tratamento sugerido pode ser loco-regional (PR com linfadenectomia pélvica) ou sistémico com RT externa combinada com terapia de privação androgénica (TPA) (6, 7).

Nos tumores metastizados hormono-sensíveis, o tratamento padrão é a hormonoterapia, que pode ser combinada com antiandrogénios (AA) de segunda geração (abiraterona, enzalutamida ou apalutamida) ou com quimioterapia (docetaxel) nos casos de indivíduos com doença de alto risco e volume. Contudo, constata-se que neste estágio, a maioria dos tumores irá progredir para crescimento resistente à castração hormonal, numa média de 14 meses. Neste caso, o tratamento de primeira linha são os AA de segunda geração (enzalutamida ou abiraterona) ou a quimioterapia (docetaxel e cabazitaxel) (6, 7, 8, 9).

Por fim, salienta-se que o cancro exige tratamento e monitorização contínua, pelo que deve haver uma abordagem multidisciplinar. O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, é um profissional de saúde de confiança, com um papel muito relevante nas camadas mais idosas. Assim, também faz parte do seu desenvolvimento profissional o seguimento do doente oncológico, o conhecimento dos ciclos terapêuticos instalados e a gestão dos efeitos indesejáveis. Para além de que pode também intervir na dispensa de fármacos necessários em regime de internamento ou de ambulatório, bem como, na manipulação de citotóxicos manuseados em oncologia.

1.1. Objetivos

A presente Dissertação pretende ser uma revisão bibliográfica sobre a farmacoterapia do CaP, apresentando uma base teórica relativa à doença e explorando as opções de tratamento disponíveis.

1.2. Metodologia

Recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos, livros técnicos e *guidelines*. O período de pesquisa iniciou-se a janeiro de 2023, tendo terminado em agosto de 2023. Neste período foi utilizado o motor de busca *PubMed* onde foram introduzidas as seguintes palavras-chave na pesquisa: CaP; farmacoterapia do CaP; tratamento do CaP e fármacos utilizados no CaP. Os artigos foram selecionados consoante o conteúdo do título e do resumo, tendo sido selecionados artigos publicados nos últimos anos, escritos em inglês.

2. O CANCRO DA PRÓSTATA

O CaP é um tumor maligno que se desenvolve quando as células da próstata começam a crescer de forma descontrolada, como verificado na **Figura 2.1** (10). Este cancro afeta homens de meia-idade entre os 45 e os 65 anos sendo, atualmente, um dos tumores mais comuns e a segunda causa de morte oncológica nos homens.

Este tipo de cancro, na maioria dos casos, evolui de forma silenciosa, ou seja, os doentes não apresentam qualquer tipo de sintoma durante a progressão do tumor e as queixas tendem a surgir em estádios mais avançados da doença (10).

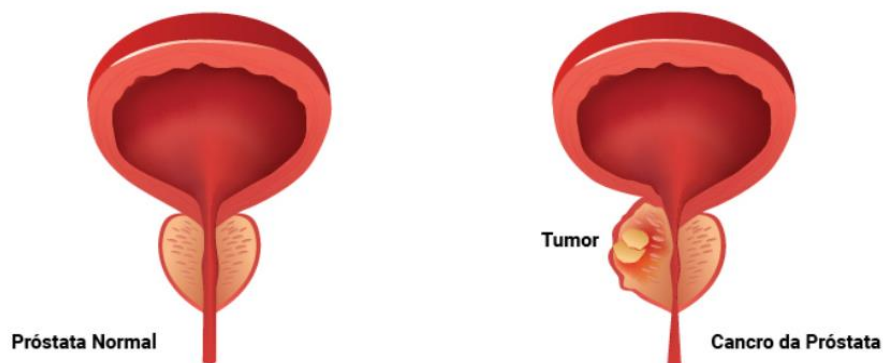


Figura 2.1. Cancro da próstata. Adaptado de (10).

A etiologia e a patogénese do CaP são muito complicadas e a causa exata ainda não é clara. Estudos etiológicos mostram que o cancro da próstata está intimamente relacionado com a hereditariedade, a idade e fatores exógenos, incluindo fatores ambientais e hábitos alimentares (11).

Em Portugal, estima-se que no decorrer do ano 2020, surgiram 6759 novos casos de CaP e morreram cerca de 1917 homens com esta patologia. Em média, um em cada seis homens será diagnosticado com CaP ao longo da sua vida. Em 2040, especula-se que este número aumente para 8220 novos casos, ocorrendo um aumento de 21,6% (11).

2.1. Incidência e prevalência

O CaP é o segundo cancro mais frequentemente diagnosticado nos homens, com uma estimativa de 1,4 milhões de diagnósticos mundialmente em 2020 (12).

Em 2020, o GLOBOCAN relatou cerca de 1414259 novos casos de CaP, que resultaram em aproximadamente 375304 mortes no mundo, com maior prevalência nos países desenvolvidos. Nesse ano, em média resultaram 190000 novos casos de CaP por ano, com cerca de 80000 mortes anualmente em todo o mundo (13).

A incidência do CaP difere entre regiões geográficas e grupos étnicos, ou seja, há maior registo da doença oncológica nos países desenvolvidos, onde a sensibilização para o CaP e o teste do PSA, são práticas recorrentes nestes países, no entanto, em relação aos grupos étnicos, os homens de raça negra apresentam maiores taxas de incidência a nível mundial (13).

No mundo, prevê-se que o CaP aumente para cerca de 1,7 milhões de novos casos e 499000 mortes até ao ano 2030, graças ao elevado crescimento exponencial da população, sobretudo, a população do sexo masculino com idade igual ou superior a 65 anos (13).

Na Europa, particularmente, em Portugal, o CaP é a terceira causa de mortalidade no sexo masculino, através dos dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde (WHO; *World Health Organization*), sendo considerada a neoplasia com maior taxa de incidência, é de extrema importância o seu diagnóstico precoce e a sua rápida intervenção. Estima-se que em Portugal morreram, no ano de 2020, 1917 homens devido ao CaP e prevê-se que esse número aumente para 2840 em 2040. Em relação à taxa de incidência em Portugal, no ano de 2020, surgiram 6759 homens com CaP e estima-se que esse número se eleve para os 8220 novos casos em 2040 (11).

2.2. A Próstata

A próstata é uma pequena glândula exócrina, complexa e exclusiva do sistema reprodutor masculino que tende a aumentar com a idade, ou seja, à medida que o homem envelhece. Localiza-se abaixo da bexiga, acima dos músculos pélvicos e à frente do reto e apresenta normalmente, um tamanho de uma noz e pesa cerca de 20-25 gramas (**Figura 2.2.1**) (14).

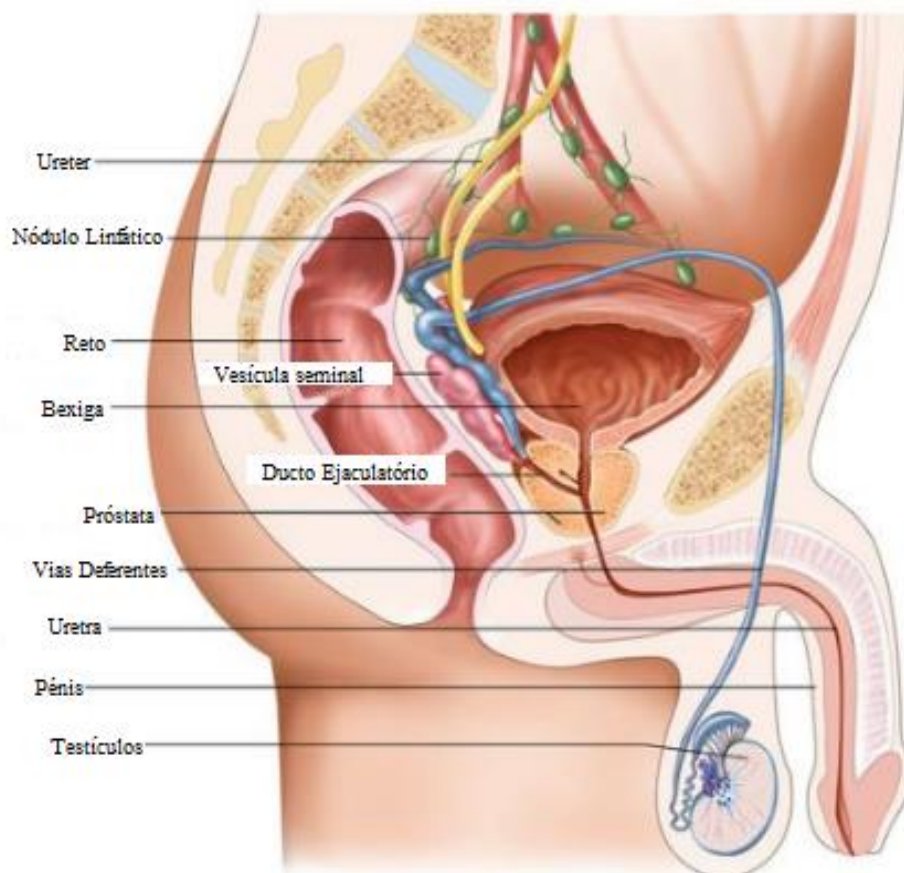


Figura 2.2.1. Anatomia genitourinária masculina. Adaptado de (14).

Esta glândula tem como principais funções, a secreção e produção de um fluido alcalino que facilita a nutrição e proteção dos espermatozoides durante o processo de ejaculação. Este fluido rico em vitaminas, enzimas e minerais, juntamente com os espermatozoides, forma o sémen. A próstata também produz uma proteína, o PSA, que mantém a capacidade de movimentação dos espermatozoides e é responsável pelo

metabolismo hormonal, na qual a hormona sexual masculina, a testosterona, é convertida na sua forma biologicamente ativa, denominada di-hidrotestosterona (DHT) (14).

2.2.1. Anatomia e histologia

A próstata é uma glândula do sistema reprodutor masculino, situada à frente do reto e abaixo da bexiga. Este órgão em forma de pirâmide, é constituído por uma base que está em contacto com a bexiga, por um ápice, por uma superfície anterior, uma posterior e duas laterais (15).

A próstata humana apresenta quatro zonas histológicas, designadamente a zona central, zona de transição, zona periférica e zona/estroma fibromuscular descritas por McNeal como ilustrado na **Figura 2.2.1.1** (15).

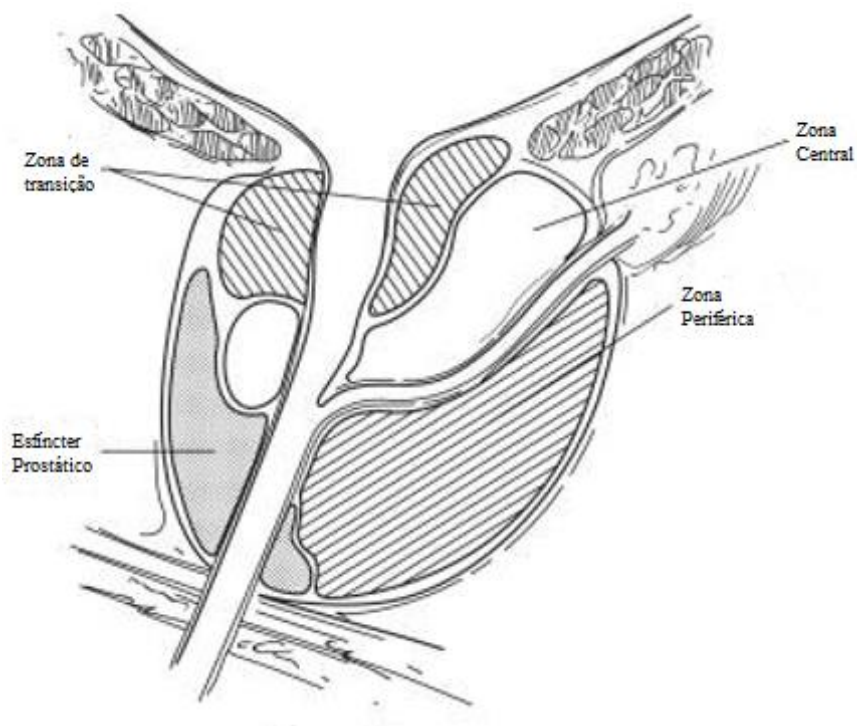


Figura 2.2.1.1. Ilustração esquemática da próstata humana (localização das três zonas). Adaptado de (15).

A zona central tem a forma de um cone, no qual, a porção superior (base) que está em contacto com a bexiga e a porção inferior (ápice) rodeiam os canais ejaculatórios (passagem do esperma para a uretra). A zona de transição localiza-se próximo da uretra prostática, representa apenas 5% da próstata e é o local de desenvolvimento da HBP. A zona periférica é a mais apical (inferior) da próstata, correspondendo a 70% da próstata normal, onde ocorre a maioria dos cancros da próstata. Por fim, a zona/estroma fibromuscular anterior é composta por tecido fibroso e muscular, estando incluída na parte não glandular (15, 16, 17).

Apesar de maioritariamente o CaP surgir na zona periférica, este também pode ocorrer na zona de transição, contudo, nesta zona, existem evidências de que este cancro seja biologicamente e clinicamente diferente (15).

A próstata também está dividida em vários lobos, isto é, anterior, mediano, laterais e posterior. O lobo anterior é a parte anterior da glândula situada na frente da uretra e não apresenta tecido glandular, ou seja, é formado apenas por tecido fibromuscular. O lobo mediano é a porção em forma de cone da glândula localizada entre os dois ductos ejaculatórios e a uretra. Os lobos laterais (lobos direito e esquerdo) formam a massa principal da glândula e são separados pela uretra prostática. Finalmente, o lobo posterior é utilizado para descrever a parte póstero-medial dos lobos laterais que podem ser palpados através do reto durante o exame de toque retal (DRE) (18).

A principal característica histológica da próstata é o estroma fibromuscular, onde se encontram os grupos de músculos lisos misturados com fibras elásticas. As glândulas prostáticas são circundadas por essa mistura de tecidos e são responsáveis pela produção de aproximadamente 27% do líquido seminal, por sua vez, estas glândulas, sob o estímulo da DHT, secretam uma mistura aquosa de PSA, fosfatase ácida prostática, fibrinolisina e amilase nos seios prostáticos (sulcos laterais ao aspeto luminal do colículo seminal) (19).

As glândulas prostáticas variam de tamanho, e apresentam lúmenes revestidos por dobras de tecido conjuntivo fazendo com que os ácinos pareçam irregulares, geralmente estes são revestidos por epitélio simples colunar ou pseudoestratificado. As concreções prostáticas (precipitações de secreções glandulares prostáticas) também podem ser encontradas no lúmen das glândulas prostáticas, e são indicativas da idade do paciente, pois a sua frequência aumenta com a idade (19).

A uretra prostática também é uma característica histológica fundamental da próstata, tendo uma aparência de ferradura (decorrente do colículo seminal). Posteriormente à concavidade da uretra prostática, os ductos ejaculatórios e o utrículo prostático (ducto com fundo cego ao longo da linha média do colículo seminal) também podem ser observados no estroma da glândula (19).

2.2.2. Outras patologias frequentes

2.2.2.1. Hiperplasia benigna da próstata

Na HBP, há um aumento da próstata de forma não cancerígena que afeta o trato urinário inferior nos homens, como se pode observar na **Figura 2.2.2.1.1** (20). O tamanho da próstata aumenta ao longo da vida, todavia, o seu aumento é destacado em duas fases da vida. O primeiro crescimento ocorre durante a puberdade e o segundo a partir dos 40 anos, podendo resultar em HBP (21).

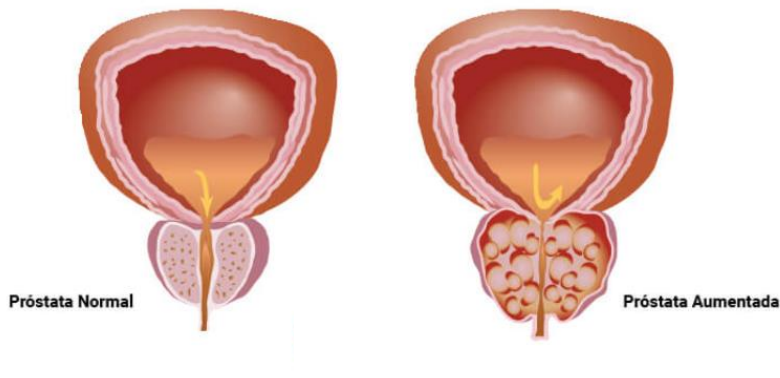


Figura 2.2.2.1.1. Ilustração da hiperplasia benigna da próstata. Adaptado de (22).

A prevalência histológica da HBP é de 50-60% nos homens com 60 anos, no entanto, homens com idade superior a 70 anos, apresentam uma maior prevalência, entre os 80-90% (23).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da HBP podem ser divididos em não modificáveis e modificáveis, como a idade, a genética, a localização geográfica, a síndrome metabólica (SM) e os androgênios (24). Por conseguinte, é fundamental conseguir identificar os homens em risco de progressão da doença e os que podem ser

tratados de forma mais conservadora para reduzir a morbidade associada e os encargos com os cuidados de saúde.

Embora não causarem diretamente a HBP, os androgénios são necessários para o desenvolvimento da HBP, através da interação da DHT com o epitélio e o estroma prostáticos (25, 26). A testosterona produzida nos testículos é convertida em DHT pela 5-alfa redutase (5AR) nas células do estroma prostático e representa 90% do total de androgénios prostáticos (24). A DHT tem efeitos diretos nas células estromais da próstata, ou seja, efeitos parácrinos (efeitos locais) nas células prostáticas adjacentes e efeitos endócrinos (efeitos sistémicos) na corrente sanguínea, que influenciam tanto a proliferação celular como a apoptose (20).

Assim, a HBP surge como resultado da perda da homeostasia entre a proliferação celular e a morte celular, resultando num desequilíbrio que favorece a proliferação celular, que resulta num aumento do número de células epiteliais e estromais na área periuretral da próstata que pode ser identificado histopatologicamente (25).

O contínuo crescimento da próstata pode causar obstrução da uretra, perturbações na função da bexiga (incompleto/inadequado esvaziamento da bexiga) e em situações mais agudas, a retenção urinária completa (não urina) (20, 21).

Os sintomas mais comuns são micções com maior frequência (especialmente à noite), fraco/interrompido/hesitante jato urinário e sensação de urgência urinária com possíveis perdas involuntárias de urina (20, 21).

O diagnóstico inicia-se com a identificação do histórico médico e familiar, posteriormente é realizado um exame retal no qual é possível determinar o tamanho e a condição da próstata. Para o diagnóstico também são realizados vários testes, tais como, o teste de urina (urinálise) que confirma a presença de infeção ou hemorragia, análises ao sangue, no qual é medido o nível do PSA no sangue (nível aumentado em homens com cancro da próstata e HBP), urofluxometria (medição do volume e frequência do fluxo de urina) e de seguida é realizado um exame de ultrassom de forma a diagnosticar a presença e gravidade da obstrução urinária e a citoscopia, que consiste na visualização interna da uretra e da bexiga (20, 21).

O tratamento não é necessário, salvo se houver sintomas ou complicações (presença de sangue na urina, cálculos, retenção urinária e infeções do trato urinário).

O tratamento pode incidir na alteração dos estilos de vida ou envolver a utilização de fármacos, tais como, os bloqueadores adrenérgicos α_1 (doxazosina, terazosina, tansulosina, entre outros) que têm a capacidade de relaxar os músculos da próstata e da bexiga de forma a melhorar o fluxo urinário. Os fármacos bloqueadores dos efeitos das hormonas ou inibidores da 5AR, isto é, finasterida e dutasterida, causam a regressão do aumento da próstata de forma a melhorar o fluxo urinário e os sintomas associados à HBP (24). A presença de homens com síndrome de bexiga hiperativa, em que há um aumento da urgência e frequência urinária, pode ser controlada através dos fármacos antagonistas dos recetores muscarínicos, tais como, a solifenacina, a tolterodina e a oxibutinina, que relaxam o músculo liso detrusor (27). Para os utentes que não são elegíveis para o tratamento com antimuscarínicos, pode ser considerado o uso de mirabegron, agonista adrenérgico β_3 , que também provoca o relaxamento do detrusor (27). Na prática, a combinação de um bloqueador α_1 juntamente com um inibidor da 5AR é frequentemente utilizada para obter melhorias nos sintomas miccionais (28). A *serenoa repens* é um suplemento alimentar à base de uma planta, que também é utilizada no tratamento sintomático da HBP. Caso os tratamentos anteriormente referidos não sejam eficazes, pode ser necessário o recurso a cirurgia (21, 29, 30).

2.2.2.2. Prostatite

A prostatite é a terceira doença do trato urinário mais comum no homem seguido do CaP e da HBP. A prostatite é definida como uma inflamação da próstata (**Figura 2.2.2.2.1**) que afeta homens de todas as idades e pode apresentar-se como bacteriana ou não bacteriana (31).



Figura 2.2.2.2.1. Ilustração da prostatite. Adaptado de (22).

O sistema de classificação da prostatite, através do *Consenso do National Institutes Health* (NIH), está dividido em quatro categorias, nomeadamente, a prostatite bacteriana aguda (I) e crónica (II), a prostatite crónica (PC)/síndrome da dor pélvica crónica (CPPS) (III), a prostatite inflamatória (IIIa) e não inflamatória (IIIb) e por fim, a prostatite inflamatória assintomática (IV) (32, 33).

As prostatites bacterianas agudas e crónicas são caracterizadas por infeções uropatogénicas cujos agentes patogénicos causadores podem ser detetados no sémén (secreções prostáticas) ou na urina (após massagem prostática) e respondem positivamente à terapia com antibióticos. A PC/CPPS ou prostatite NIH tipo III é uma doença complexa, com sintomas difíceis de avaliar e de tratar de forma eficaz (34, 35).

Com o intuito de estruturar a avaliação dos doentes com PC/CPPS, foi desenvolvido em 1999 o NIH-CPSI (*National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index*) de forma a avaliar os sintomas dos doentes. Este procedimento contém treze itens que são pontuados em três domínios distintos, designadamente dor e desconforto, sintomas urinários e o impacto na qualidade de vida (36, 37).

A prostatite bacteriana aguda (ABP) compreende até 10% de todos os diagnósticos de prostatite, e a sua incidência atinge o pico em indivíduos entre os 20-40 anos e com mais de 70 anos. Trata-se de uma inflamação aguda da próstata acompanhada pela presença de dor pélvica e sintomas do trato urinário que pode ser diagnosticada através de uma anamnese completa e exame físico (38, 39, 40).

Este tipo de prostatite é causado por uma multiplicidade de agentes patogénicos diferentes e depende também das morbidades clínicas do hospedeiro. A ABP é frequentemente causada pela *Escherichia coli*, seguida da *Pseudomonas aeruginosa*, e espécies de *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Proteus* e *Serratia*. Nos homens sexualmente ativos, a *Neisseria gonorrhoeae* e a *Chlamydia trachomatis* também devem ser consideradas (41).

A ABP apresenta-se frequentemente com um início agudo de sintomas irritativos (disúria, frequência e urgência urinárias) ou obstrutivos (hesitação, micção incompleta, esforço para urinar e jato fraco). Outros sintomas como, ejaculação dolorosa, hematospermia, defecação dolorosa, febre, náuseas, vômitos e mal-estar também podem estar presentes (41).

O exame físico deve incluir um exame abdominal para detetar uma bexiga distendida e sensibilidade no ângulo costovertebral, um exame genital e um exame retal digital. No exame retal digital, uma massagem prostática vigorosa pode induzir bacteriémia e, subsequentemente, sépsis. Caso haja preocupação com a obstrução da micção, os volumes de urina residual pós-micção devem ser medidos através de ultrassonografia (US) (41).

O tratamento empírico com antibióticos deve ser iniciado imediatamente após a obtenção de culturas de urina e, eventualmente, de sangue, sendo posteriormente ajustado às bactérias isoladas mais tarde (42).

A prostatite bacteriana crónica (PBC), NIH tipo II, é responsável por 5-10% de todos os casos de prostatite e caracteriza-se por infeções recorrentes num período superior a 3 meses. A PBC é frequentemente assintomática até o doente apresentar uma infeção do trato urinário acompanhada de dor suprapúbica, lombar ou perineal e normalmente, urgência urinária ligeira, aumento da frequência urinária e disúria (42, 43).

As bactérias normalmente envolvidas na prostatite bacteriana incluem *Escherichia coli*, outras *Enterobacteriaceae* Gram-negativas, ocasionalmente espécies de *Pseudomonas* e, raramente, *Enterococcus* Gram-positivos. Tal como para a ABP, os fatores de risco para PBC incluem cateterização ou instrumentação uretral, micção disfuncional e relações sexuais anais desprotegidas (43, 44).

Sintomas como dor suprapúbica, lombar ou perineal, com ou sem urgência ligeira e aumento da frequência de micção e disúria podem ser intermitentes durante um período de semanas e meses. Este facto dificulta a deteção da bactéria responsável pela inflamação/infeção, existe a possibilidade de que as bactérias ainda sobrevivam na próstata e os sintomas possam recidivar, mesmo após o tratamento. As recaídas clínicas foram causadas principalmente por microrganismos diferentes dos que causaram a infeção inicial (43, 45, 46).

O tratamento da PBC deve ser adiado até que os resultados da cultura e da suscetibilidade estejam disponíveis. Quando a infeção por *Neisseria gonorrhoeae* é diagnosticada, o doente tem de ser tratado para uma possível coinfeção com *Chlamydia trachomatis* ou *Mycoplasma genitalium*. Quando é diagnosticado um organismo sexualmente transmissível, os parceiros sexuais devem ser examinados e tratados simultaneamente (42).

O tratamento com melhores propriedades farmacológicas para ambas as prostatites bacterianas são as fluoroquinolonas, no entanto, podem ser utilizados outros antibióticos como o trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, doxiciclina e azitromicina (42).

A síndrome da dor pélvica crónica (CPPS), NIH tipo III, é heterogénea, geralmente desconhecida e piora significativamente a qualidade de vida do homem. É identificada com a presença de dor pélvica ou perineal na ausência de bactérias patogénicas com uma duração de pelo menos 3 meses nos últimos 6 meses. Esta categoria, é mais frequentemente associada a sintomas irritativos, obstrutivos e miccionais, contudo, também podem incluir dor na região suprapúbica, na parte inferior das costas, no pénis, nos testículos ou no escroto e ejaculação dolorosa. A CPPS pode ser inflamatória (IIIa), quando se identificam leucócitos no sémen, líquido prostático ou na urina após massagem prostática, ou não-inflamatória (IIIb), quando não se observam leucócitos (35, 43).

A causa da CPPS não é clara, embora tenha sido sugerido que pode ser causada por infeções com *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, vírus, *Candida* (em doentes imunocomprometidos) e parasitas, embora raramente. Podem também estar envolvidos fatores não infecciosos, incluindo inflamação, autoimunidade, desequilíbrios hormonais, mialgia, refluxo urinário

intraprostático e perturbações psicológicas. Em homens suscetíveis, a uretrite infecciosa ou a prostatite podem ser o estímulo inicial para a inflamação crónica (34, 43, 47).

A CPPS é caracterizada por dor pélvica ou perineal sem evidência de infeção do trato urinário, com sintomas acompanhantes como disúria, artralgia, depressão e histeria. Estudos recentes sugerem que a CP/CPPS está associada a muitas síndromes sistémicas, incluindo diabetes, fibromialgia, doenças cardiovasculares, stress, depressão, ansiedade, síndrome do intestino irritável e disfunção reprodutiva masculina. Todas estas queixas levam à frustração do doente, à diminuição da qualidade de vida (QdV), bem como ao comprometimento das relações íntimas (34, 47).

Normalmente, a CP/CPPS requer um tratamento prolongado com medicamentos anti-inflamatórios, como os corticosteroides ou os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) em combinação com antibióticos que podem levar a efeitos indesejáveis gastrolesivos e nefrotóxicos (48).

A prostatite assintomática (AP), NIH tipo IV, é responsável por cerca de 10% de todos os casos de prostatite. O seu diagnóstico baseia-se na identificação de células inflamatórias numa biópsia da próstata ou observadas no sémen durante avaliação urológica oportunista num homem sem sintomas de inflamação da próstata (42).

A idade, o tabagismo, o alcoolismo e os baixos níveis educacionais têm sido referidos como possíveis fatores de risco para a prostatite NIH-IV (47).

A AP não apresenta características clínicas e apenas é evidente com a presença de células inflamatórias, ou em amostras histológicas de biópsia prostática (23, 47).

2.3. Sinais e sintomas

A maioria dos homens com CaP não apresenta sinais nem sintomas, sendo necessário alertar para o seu elevado risco.

Os sintomas possíveis incluem, disúria ou dificuldade em iniciar ou parar o fluxo urinário, fluxo urinário fraco ou intermitente, incontinência urinária, retenção urinária súbita, incompleto esvaziamento da bexiga, jato fraco e presença de pingos após a micção, noctúria, urgência urinária, presença de sangue ou sémen na urina, constante dor na zona

inferior das costas, ancas ou zona superior das coxas, esforço abdominal ao urinar, dor ou ardor a urinar, disfunção erétil e ejaculação dolorosa (10, 49-53).

É de realçar, que na maioria dos casos, estes sintomas não estão relacionados com o CaP, podendo ser provocados por tumores benignos (HBP) ou por outras patologias (54).

Em estados mais avançados da doença, em que há CaP metastizado, é possível ocorrer dor óssea e lombar, fadiga (cansaço extremo), mal-estar geral e perda de peso sem motivo aparente (55, 56, 57).

2.4. Fatores de risco

A incidência deste tipo de cancro está a progredir de forma alarmante em todo o mundo, no entanto, pouco se sabe sobre a sua etiologia e menos ainda sobre as estratégias de prevenção.

A mortalidade e a incidência do CaP variam entre regiões e populações, sendo maioritariamente explicadas através da enorme componente hereditária desta doença. Os homens de etnia africana e afro-caribenhos estão mais predispostos a desenvolver o CaP mais precocemente e de forma mais agressiva em relação às outras populações, devido aos fatores socioeconómicos, ambientais, culturais e genéticos (58).

Apesar de aproximadamente 90% dos casos estarem relacionados com homens sem histórico familiar da doença, o CaP pode ocorrer aquando da existência de fatores genéticos, sendo que, algumas mutações genéticas hereditárias, tais como, mutações nos genes BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN e TP53 (12), podem contribuir para o aumento do risco.

A história familiar de CaP, o cancro hereditário da mama e do ovário (HBOC) e a síndrome de Lynch (LS) estão entre os fatores de risco mais importantes em relação aos fatores, idade, raça, etnia e ambientais, para o desenvolvimento do CaP (59). É de salientar que homens com parentes de primeiro grau (pai ou irmão) com CaP têm um risco duas vezes maior de desenvolver a doença, bem como, a sua manifestação mais precoce (60).

Assim, os doentes com CaP genético ou hereditário, tendem a desenvolver a doença mais precocemente, apresentam uma progressão da doença mais rápida, os tumores tendem a manifestar um diagnóstico mais localmente avançado e um maior risco de recorrência da doença mesmo após a cirurgia (60).

O risco de Cap aumenta acentuadamente após os 55 anos e atinge o pico entre os 70-74 anos, sendo que, à medida que a idade avança, a agressividade do tumor é menor (60).

Apesar da idade avançada, da história familiar e dos fatores genéticos, os fatores dietéticos, o tabagismo, a obesidade, os níveis de testosterona persistentemente elevados, a exposição a agentes químicos e a presença de certas infeções (isto é, clamídia, sífilis e gonorreia) demonstram também risco para o desenvolvimento de CaP (60). Outros fatores permanecem inconclusivos sobre a sua associação com o CaP, tal como a vasectomia e as infeções causadas pelo vírus do papiloma humano (HPV).

2.5. Fisiopatologia

Há 80 anos que a castração ou a TPA foi aprovada como tratamento padrão do CaP metastático, sendo a testosterona fundamental para este tipo de cancro (4, 58).

Sabe-se que tanto as células epiteliais normais da próstata como as células do CaP dependem dos androgénios para a sua proliferação e sobrevivência, mesmo que a proliferação epitelial regulada pelos androgénios na próstata normal seja, em grande parte, mediada pelas células do estroma. No entanto, apesar das inúmeras investigações, não existe atualmente nada conclusivo para um risco acrescido de CaP associado a um nível mais elevado de testosterona na gama fisiológica. Ainda que os níveis fisiológicos de testosterona não pareçam ser um fator de risco para o desenvolvimento de CaP, é fundamental compreender se apresentam impacto na progressão do CaP. Vários estudos abordaram o risco de progressão do CaP após PR em relação aos níveis basais de testosterona, contudo, sugerem que níveis mais elevados de testosterona não conferem um risco acrescido de progressão do CaP (58).

Nos homens eugonadais (gónadas com funcionamento normal), a testosterona sérica varia entre 10-35 nM, sendo substancialmente superior ao ponto de saturação dos RA (2-4 nM). Além disso, a conversão da testosterona em DHT pela 5AR nas células da próstata pode contribuir para a rápida saturação do RA, uma vez que a DHT tem uma afinidade mais elevada para o RA do que a testosterona. Assim, vários estudos mostram que o aumento dos níveis de testosterona sérica dentro da gama fisiológica não se correlaciona com a secreção de PSA e com o volume da próstata sendo que, os níveis intra-prostáticos de androgénios não refletem, necessariamente, alterações nas concentrações de testosterona na circulação. A deteção de concentrações constantes de testosterona e DHT na próstata, apesar do aumento dos níveis circulantes na faixa fisiológica, também poderiam explicar a falta de resposta às modulações de androgénio. Em conjunto, este ambiente prostático tamponado e o modelo de saturação para a RA fornecem provas sólidas de que a modulação dos níveis fisiológicos de testosterona não influencia significativamente a estimulação androgénica do tecido prostático (58, 59, 61).

Como já foi referido anteriormente, a idade é o principal fator de risco para o CaP, à qual a concentração de testosterona nos homens tende a diminuir com a idade (4, 58, 61). Uma vez que, nem os níveis elevados ou baixos de testosterona apresentem uma associação com o CaP, podem existir outros fatores para além da diminuição dos níveis de testosterona relacionada com a idade que afetam a incidência de CaP. O envelhecimento está associado a um aumento do risco de desenvolvimento deste cancro, pois ocorre uma acumulação de mutações ao longo dos anos, visto que a próstata é o único órgão que continua a crescer ao longo da vida masculina (4, 58, 61).

Para além do aumento da carga mutacional, outras alterações relacionadas com a idade podem estar envolvidas no aumento da incidência de CaP em homens idosos. Em estudos com animais, foi demonstrado que o número de células T e B, bem como de macrófagos, está elevado nas próstatas de ratos mais velhos em comparação com ratos jovens, correspondendo a um padrão de expressão genética indicativo de um microambiente pró-inflamatório. Além disso, as células prostáticas mais velhas, tanto de origem epitelial como estromal, apresentam um perfil de expressão inflamatória, assim, a associação entre o CaP e a inflamação foi demonstrada em numerosos estudos (4, 58, 61).

O microambiente é uma parte crucial da biologia do cancro, que constitui o ecossistema onde as células cancerígenas desenvolvem-se e crescem, podendo algumas, formar metástases. Para além do aumento da inflamação, surgem alterações estruturais no microambiente prostático com a idade. O envelhecimento tem efeitos nas alterações na rede de colagénio, bem como na remodelação vascular, características estas que podem não estar diretamente associadas à iniciação do CaP, mas que podem afetar o crescimento e a diferenciação deste. O microambiente da próstata também pode funcionar como uma força de controlo e supressão, no sentido de manter a função normal do órgão e, assim, inibir o crescimento excessivo do cancro. Em relação ao envelhecimento, foi demonstrado que as células estromais da próstata de homens idosos não suprimem o crescimento de células epiteliais da próstata de forma tão eficiente, quando comparados com células isoladas de homens mais jovens (4, 58, 61).

Tanto a SM como o CaP, são ambos mais frequentes numa idade mais avançada (58). A diabetes tipo 2 e a obesidade, especialmente a visceral, são aspetos estabelecidos da SM e têm sido claramente associados ao risco de CaP em grandes estudos de coorte, em que há uma associação clara entre a adiposidade geral e o CaP avançado. A obesidade também se encontra relacionada com os níveis elevados do fator de crescimento semelhante à insulina-1, que promove o CaP e demonstrou aumentar o seu risco. A nível celular, os adipócitos peritumorais que segregam a quimiocina CCL7 podem facilitar a migração e a invasão das células do CaP que expressam CCR3, um recetor maioritariamente regulado pelo CaP em relação à próstata normal. Assim, isto pode influenciar a disseminação das células do CaP para o exterior da próstata (61).

Alterações na expressão de fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformador- β , o fator de crescimento endotelial vascular, ou os fatores de crescimento semelhantes à insulina, especialmente o IGF-1, podem promover o desenvolvimento desta doença. A próstata é um órgão com elevada sensibilidade hormonal, e as suas funções biológicas são estimuladas sob a influência de hormonas. Além disso, a etio-patogénese do CaP depende, entre outras, das hormonas esteroides (androgénios e estrogénios) e dos fatores de crescimento semelhantes à insulina. Em cerca de 70% dos casos, o desenvolvimento inicial do CaP é influenciado pelas hormonas esteroides masculinas (58, 59, 61).

Os esteroides sexuais contribuem para regular a proliferação das células epiteliais da próstata (58, 59, 61). A testosterona e os seus metabolitos afetam o nível de expressão dos proto-oncogenes, que se referem aos genes que codificam os recetores de vários fatores de crescimento e os que codificam serina proteases, incluindo o PSA e a proteína C. Através das alterações na atividade e expressão das proteínas reguladoras do ciclo celular, os androgénios podem potencialmente estimular a proliferação celular. A testosterona também pode modular os processos apoptóticos nas células da próstata dependentes de hormonas, afetando o nível de expressão dos genes e, assim, promovendo o desenvolvimento do cancro. O CaP é uma neoplasia dependente de hormonas e as suas células segregam um PSA, cujo nível está, na maioria dos casos, correlacionado com o estágio de desenvolvimento do cancro (62, 63).

Os recetores de estrogénios desempenham um papel significativo no desenvolvimento e progressão do CaP. Ou seja, os recetores de estrogénios associados à membrana (ER- α e ER- β) e o recetor 30 acoplado à proteína G (GPR30), bem como os recetores de estrogénios nucleares, estão presentes nas células da glândula prostática. Em particular, acredita-se que a ativação do ER- α contribui para a carcinogénese da próstata, enquanto o GPR30 parece ser crucial para mediar a ação não genómica dos estrogénios. Estes impactos podem estar associados não só aos efeitos dos recetores de estrogénios, como também à sua capacidade danificadora do ADN e potencialmente mutagénica e carcinogénica (62, 63).

2.6. Diagnóstico

O CaP é normalmente identificado com base na idade, etnia, história familiar, DRE, níveis de PSA e a relação PSA livre/total, sendo que o diagnóstico definitivo depende da verificação histopatológica do adenocarcinoma na biópsia prostática (**Figura 2.6.1**) (8). De todos os cancros identificados, mais de 95% são adenocarcinomas (12).

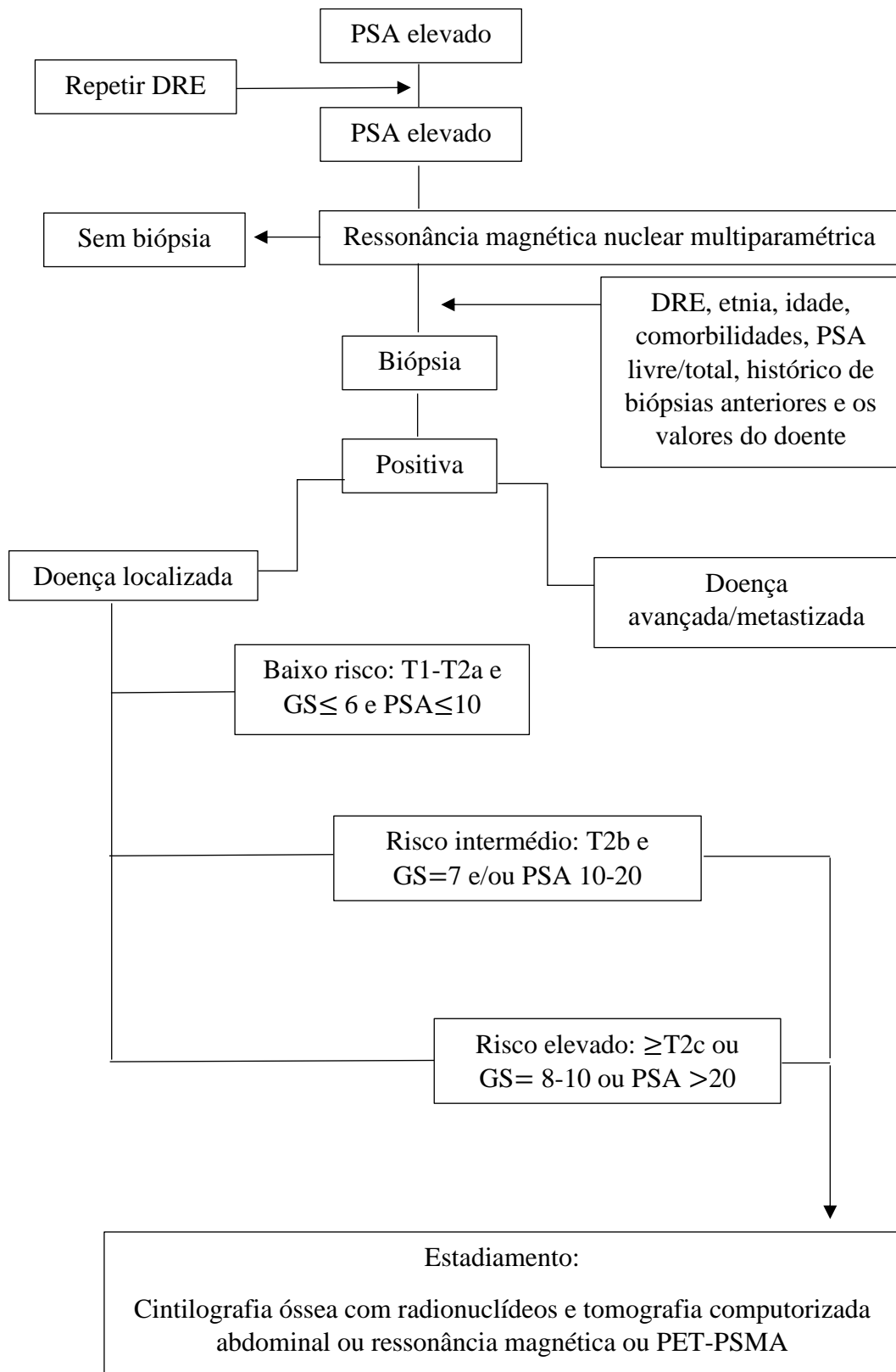


Figura 2.6.1. Diagnóstico e estadiamento do cancro da próstata. Adaptado de (8).
 PSMA-PET - Tomografia por emissões de positrões com tomografia computadorizada do antígeno específico da próstata.

O PSA é uma glicoproteína presente no sêmen, na corrente sanguínea e nas células prostáticas malignas e não malignas. O PSA é um marcador sérico com enorme utilidade no diagnóstico do CaP, contudo, este não é específico do CaP, mas sim, do órgão (próstata) (63).

A função do PSA é encurtar quimicamente, ao longo do tempo, as grandes proteínas presentes no sêmen, transformando-as em moléculas mais pequenas. Isto resulta numa diminuição da viscosidade seminal que melhora a motilidade dos espermatozoides e a fertilidade (64).

A utilização deste exame deve ter em conta o histórico familiar do doente, a esperança média de vida, idade e fatores de risco associados de modo a incluir apenas homens assintomáticos com necessidade de utilização deste método de diagnóstico. A partir das diretrizes da Associação Europeia de Urologia (EAU), este exame é recomendado para homens com idade superior ou igual a 50 anos, contudo, caso haja história familiar de CaP ou afrodescendência, este exame deve ser efetuado a partir dos 45 anos. Além disso, caso haja homens portadores de BRCA2, este exame deve ser iniciado mais precocemente, ou seja, a partir dos 40 anos (63).

Para o diagnóstico de um PSA elevado é necessário a presença de dois níveis séricos anormais separadamente, de preferência com um intervalo de oito semanas entre ambos. Apesar da significativa falta de especificidade, o PSA continua como o teste de rastreio mais utilizado para a deteção precoce do CaP. Os níveis séricos de PSA aumentam com a idade, por conseguinte, foram definidos vários intervalos específicos para a idade, numa tentativa de reduzir a deteção de tumores menos avançados no grupo etário mais idoso e aumentar a deteção de tumores potencialmente curáveis no grupo etário mais jovem, assim, entre os 40 e 49 anos: 0-2,5 ng/ml, entre os 50 e 59 anos: 0-3,5 ng/ml, entre os 60 e 69 anos: 0-4,5 ng/ml e entre os 70 e 79 anos 0-6,5 ng/ml (65).

O PSA está principalmente confinado aos tecidos da próstata e apresenta um nível sérico baixo em condições normais. Existem duas formas de PSA no sangue, 10% a 40% são PSA livre (f-PSA) e 60% a 90% dele, combinam-se com α 1-anti-quimotripsina e uma pequena quantidade com α -2-macroglobulina, formando ambos, o PSA complexado (65). A soma do f-PSA e do PSA complexado designa-se por PSA sérico total (t-PSA). O PSA sérico aumenta quando as células cancerígenas destroem os tecidos normais, causando a entrada de uma grande quantidade de PSA no sangue. O tempo de meia-vida do PSA é

de 2 a 3 dias e o t-PSA >4 ng/ml é considerado anormal. A identificação de um PSA anormal na primeira vez, significa que é necessário o recurso a acompanhamento (65, 66).

O nível de PSA sérico livre está negativamente correlacionado com a ocorrência de CaP, quando o f-PSA/t-PSA é inferior a 0,1, a probabilidade de CaP é de 56%. Quando f-PSA/t-PSA > 0,25, a probabilidade é de apenas 8%. Se o nível de PSA total for de 4-10 ng/mL e f-PSA/t-PSA < 0,16, deve ser recomendada a biópsia da próstata (65, 66).

Quanto maior a densidade do PSA, maior a possibilidade de CaP clinicamente significativo. A velocidade do PSA e o tempo de duplicação deste também podem ser calculados a partir de valores de PSA em momentos diferentes. Estes dois indicadores têm um papel na avaliação do prognóstico. No entanto, devido a fatores interferentes, o significado é relativamente pequeno na fase inicial do diagnóstico (65, 66).

Para além da idade, vários estudos demonstraram que determinadas classes de fármacos também são capazes de reduzir os níveis de PSA, sendo estes, as estatinas, os diuréticos tiazídicos, os AINE e os inibidores da 5AR. Os inibidores da 5AR reduzem, normalmente, os níveis de PSA em 50% após seis meses de utilização (66), assim, qualquer aumento dos níveis de PSA enquanto utilização destes medicamentos deve levantar suspeita de CaP.

O DRE (**Figura 2.6.2**) e o PSA são exames fundamentais para o diagnóstico e despiste deste tipo de tumor, bem como, de outras doenças associadas à próstata, tal como a HBP e a prostatite (12, 67).

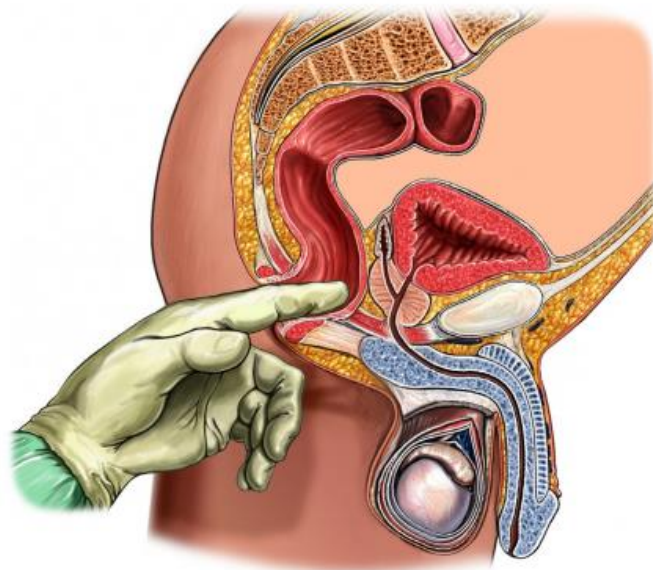


Figura 2.6.2. Exame de toque retal. Adaptado de (67).

O DRE avalia a consistência, o tamanho e a textura da glândula prostática como também permite detetar patologias não relacionadas com o CaP, tal como hemorroidas e cancro do reto. A deteção de endurecimento, alteração de consistência do tecido, modularidade e assimetria são sinais de alarme para o CaP. Este exame quando utilizado de forma isolada, particularmente num contexto de cuidados primários, apresenta uma sensibilidade e especificidade para o CaP (68).

O DRE utilizado individualmente (sem associação com PSA), apenas deteta 18% dos casos de CaP, conseqüentemente, um DRE suspeito em doentes com um nível de PSA < 2 ng/ml, tem um valor preditivo positivo (VPP) de 5-30%. Através do ensaio, *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*, a deteção de um DRE anormal e PSA elevado, resultou num risco acrescido de biópsia positiva (12). Assim, não é recomendado a utilização de um DRE isolado para o rastreio de CaP sem a realização de um teste de PSA (69).

O exame de diagnóstico atualmente mais fiável é a biópsia da próstata (**Figura 2.6.3**), através de uma ecografia transretal (TRUS) ou transperineal por ultrassom. Após a suspeita de CaP devido a um resultado de PSA elevado, é necessário encaminhar o doente ao serviço de urologia de modo a realizar os testes de diagnóstico, à qual são

retirados inúmeros núcleos de várias regiões da próstata e são enviados para análise histológica para posterior classificação do tumor (70, 71).

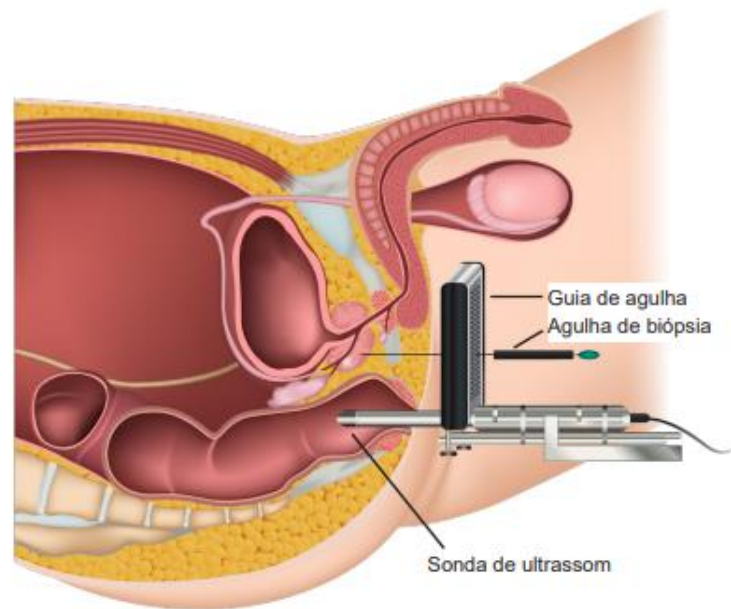


Figura 2.6.3. Biópsia da próstata. Adaptado de (71).

Para classificar a agressividade histológica do tumor, é utilizado a GS onde pontua-se o padrão histológico dominante e o secundário desde 1 ponto (bem diferenciado) a 5 pontos (mal diferenciado). As pontuações destes dois principais padrões são somadas para a obtenção de um score total de 2-10 (63).

Os avanços tecnológicos potenciaram uma mudança de paradigma na compreensão, detecção e tratamento do CaP, de forma que a detecção e os tratamentos excessivos foram substituídos pelo uso de métodos sofisticados de detecção e tratamento focados na minimização de efeitos adversos. Assim, foi possível realizar menos biópsias desnecessárias e mais seguras, com maior vigilância ativa para as doenças de baixo e intermédio risco, de modo a reduzir os riscos associados (63).

Nos últimos anos, a disponibilidade de novos marcadores moleculares, bem como a introdução de técnicas de imagiologia avançadas, tais como a ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) e a tomografia por emissões de positrões com tomografia

computorizada do antígeno específico da próstata (PSMA-PET), mudaram o paradigma do rastreio, diagnóstico e tratamento do CaP para uma abordagem mais individualizada (72).

O recurso a mpMRI revolucionou o diagnóstico de CaP e atualmente recomenda-se o uso da MRI antes de efetuar-se a biópsia, tornando o rastreio do PSA uma ferramenta de triagem para a mpMRI. Este exame reduz a necessidade de biópsia, quando não são detetadas lesões malignas (72).

A PSMA-PET pode também desempenhar um papel na deteção e classificação do CaP, sendo adequada para homens que não conseguem efetuar ressonância magnética nuclear (RMN) da próstata devido à presença de biomateriais metálicos ou próteses. Este exame permite utilizar a ¹¹C-colina para detetar e distinguir o CaP de doenças benignas. O PSMA é altamente expresso na superfície das células cancerígenas da próstata, sendo a sua precisão no diagnóstico do CaP muito superior à dos exames imagiológicos convencionais, como a ressonância magnética (RM), a TAC e a ecografia da próstata (73).

A técnica de fusão RM/TRUS combina a exatidão da RM com a biópsia guiada por TRUS (ultrassom transretal) de forma a aumentar significativamente a taxa de fiabilidade da biópsia da próstata e a possibilidade de encontrar um CaP clinicamente significativo, evitando erros de diagnóstico. Em comparação com a RM, a técnica de fusão é mais cómoda (73).

2.7. Sistema de classificação e estadiamento

A classificação TNM para o adenocarcinoma da próstata baseia-se nas categorias T (tumor primário), N (gânglios linfáticos) e M (metástases), como representado no **Quadro 2.7.1** (12, 73):

- **T:** Indicação da condição local do tumor primário através do DRE, da RMN da próstata, do número e da localização da biópsia prostática positiva;
- **N:** Indicação da situação dos gânglios linfáticos regionais através de TC, RMN e ultrassonografia. A probabilidade de metástases linfonodais em doentes com estágio clínico inferior a T2, PSA < 20 ng/ml e GS < 6 é inferior a 10%. A dissecação de gânglios

linfáticos pélvicos por cirurgia aberta ou laparoscopia pode compreender com precisão as metástases linfonodais a partir da patologia;

- **M:** Indicação da existência de metástases nos gânglios linfáticos fora da pélvis, metástases ósseas ou metástases para outros órgãos. A cintigrafia óssea de corpo inteiro com radionuclídeos é o principal método para o diagnóstico de metástases ósseas. A cintigrafia óssea deve ser realizada em doentes com CaP com GS >7 ou PSA >20 ng/ml. Quando a cintilografia óssea deteta lesões ósseas suspeitas, pode optar-se por um exame de raios X, uma RMN e/ou uma TAC para confirmar o diagnóstico.

Quadro 2.7.1. Estadiamento TNM do cancro da próstata. Adaptado de (12).

Tumor Primário (T)	Descrição
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
T1	Tumor inaparente clinicamente
T1a	Descoberta incidental com alteração histológica de 5% ou menos
T1b	Descoberta incidental com alteração histológica de mais de 5%
T1c	Tumor identificado na biópsia após PSA elevado
T2	Tumor palpável e apenas na próstata
T2a	Tumor atinge metade ou menos de um lobo da próstata
T2b	Tumor atinge mais de metade de um lobo da próstata (apenas um lobo)
T2c	Tumor envolve os dois lobos da próstata
T3	Tumor palpável na cápsula prostática
T3a	Extensão extra-capsular (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor atinge vesícula(s) seminal(ais)
T4	Tumor fixo ou atinge estruturas adjacentes

Gânglios Linfáticos (N)	Descrição
NX	Gânglios linfáticos não podem ser avaliados
N0	Sem metástases nos gânglios regionais
N1	Presença de metástases nos gânglios regionais

Metástases (M)	Descrição
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Gânglios regionais não invadidos
M1b	Metástases ósseas
M1c	Metástases em outra(s) região(ões), com ou sem metástases ósseas

A GS foi desenvolvida inicialmente pelo patologista Dr. Donald Gleason na década de 1960 e tem sido até aos dias de hoje o sistema de classificação histológica mais confiável. Este tipo de sistema apresenta algumas particularidades diferenciadoras utilizadas noutros cancros sendo que, em vez das características celulares individuais, baseia-se ao nível da disposição microscópica, arquitetura ou padrão das glândulas da próstata (60).

O sistema de classificação de Gleason é utilizado para a classificação do CaP através de 5 graus/padrões histológicos que podem variar entre 1 e 5, como representado no **Quadro 2.7.2** (74). Quando a próstata apresenta um padrão e aparência microscópica glandular praticamente normal, os graus são classificados como 1 e 2, sendo que a partir do grau 3 há presença de células cancerígenas.

O patologista calcula a pontuação global de Gleason através da soma dos dois graus de Gleason mais comuns nas amostras (mais comuns variam entre 6 e 10). Por exemplo, se a classificação predominante for a 3 e a segunda mais comum for a 4, então a soma destes dois será a classificação global de Gleason que é 7 (74).

Quanto maior for a pontuação global de Gleason, maior a probabilidade de o cancro crescer e alastrar-se rapidamente. Por exemplo, uma GS de $3 + 4 = 7$ tem bom prognóstico e tem menor suscetibilidade de se alastrar e crescer em relação a uma GS de $4 + 3 = 7$, contudo, um valor inferior a este apresenta melhores prognósticos e com valores superiores a este manifestam piores prognósticos (74). Caso apenas um grau de Gleason seja observado, a GS consistiria na repetição desse mesmo grau, ou seja, $3 + 3 = 6$ (GS mais frequente e consequentemente, os tumores de menor grau apresentam valor igual ou inferior) (63).

A GS mantém-se como sistema de classificação recomendado para as biópsias do CaP, todavia, em 2014, para reduzir a confusão à cerca da diferença clínica entre as GS $3 + 4 = 7$ e $4 + 3 = 7$, e para alinhar a classificação do cancro da próstata com a classificação de outros carcinomas, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) introduziu novos grupos de classificação (63).

A classificação do CaP pela ISUP recomendou, recentemente, a introdução do padrão cribriforme e/ou carcinoma intraductal, sendo clinicamente importante devido à correlação com o estágio avançado, metástases e subsequente mau prognóstico. Os estudos revelaram que os homens com GS 3 + 4 = 7 sem padrão cribriforme têm um prognóstico semelhante ao dos homens com GS 3 + 3 = 6, e que os homens com padrão cribriforme têm maior probabilidade de recidiva bioquímica ou maior insucesso da RT após PR (63).

Quadro 2.7.2. Significado do risco de pontuação ISUP. Adaptado de (74).

Grau ISUP	Pontuação de <i>Gleason</i>	Risco de cancro da próstata
1	≤ 6	Baixo
2	3 + 4 = 7	Intermédio favorável
3	4 + 3 = 7	Intermédio desfavorável
4	8 (4+4 ou 3+5 ou 5+3)	Elevado
5	9-10 (4+5 ou 5+4 ou 5+5)	Muito elevado

2.7. Rastreio e deteção precoce individual

O rastreio à população é definido como um exame sistemático que incide em homens assintomáticos, de modo a identificar indivíduos com risco de adquirir a doença, com os principais objetivos de reduzir a mortalidade devido ao CaP e aumentar a esperança de vida (75).

O rastreio do CaP é realizado através do doseamento do PSA total sérico e da realização do DRE. No entanto, o rastreio não é aceite de forma universal, apresentando controvérsias entre vários países (63).

A avaliação precoce do risco deve ter em conta a idade superior a 50 anos sem história familiar e a partir dos 45 anos com presença de história familiar, afrodescendentes a partir dos 45 anos com história familiar e a partir dos 40 anos portadores de mutações BRCA2. O uso inadequado do PSA pode induzir a intervenções excessivas, pois os níveis

podem estar aumentados aquando da presença de HBP e prostatite, sendo efetuadas inúmeras biópsias e tratamentos desnecessários (12, 76).

Assim, a determinação do PSA para rastreio oportunístico, ou seja, a abordagem individual em consulta programada e não programada, ocorrendo sempre que uma pessoa recorre a uma consulta, só deve ser prescrita em pessoas entre os 50 e 75 anos. A periodicidade da determinação do PSA e a referenciação a consulta de especialidade hospitalar para a realização de biópsia depende dos valores de PSA e PSA livre (12, 76).

Para valores basais de PSA < 2,5 ng/ml, a periodicidade da determinação do PSA é de 2 anos, contudo, caso os valores basais de PSA sejam iguais ou superiores a 2,5 e inferiores a 4 a periodicidade da determinação do PSA é de 1 ano. Se os valores basais de PSA forem entre 4 e 10 ng/ml, deve ser efetuada a determinação da percentagem (%) de PSA livre, que, quando é igual ou superior a 25% deve ser efetuado um controlo anual, mas se o PSA livre for inferior a 25%, deve ser referenciada uma consulta de especialidade para realização de biópsia com a maior brevidade possível. Por último, caso os valores basais de PSA sejam superiores a 10 ng/ml também deve ser referenciada a consulta de especialidade hospitalar para realização de biópsia (12).

O rastreio com PSA está relacionado a uma redução significativa da mortalidade por CaP. Todavia, o benefício do rastreio mantém-se incerto, dada a sua restrita especificidade para definir CaP clinicamente significativo. O rastreio com recurso ao PSA e ao DRE continuam a ser fundamentais na avaliação do risco e na deteção inicial, sendo que o excesso de deteções e tratamentos têm sido atenuados com melhores métodos de diagnóstico, tal como, a RM (12).

3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O CaP é uma doença que apresenta uma taxa aumentada de detecção precoce de pequenos tumores após a introdução do PSA, contudo, mantém-se a existência de um risco notável de excesso de diagnósticos e tratamentos da doença (12). Uma vez que todas as opções de tratamento sob a forma curativa disponíveis para o CaP implicam um risco de efeitos adversos significativos, são necessárias opções de tratamento cautelosas.

O aumento da educação e conscientização sobre o CaP na sociedade aumentou notavelmente a sua taxa de detecção (77).

Posteriormente ao diagnóstico de CaP e a respetiva classificação tumoral, os doentes devem ser informados quanto aos riscos e benefícios das diferentes opções de tratamento, podendo ser farmacológicas ou não (78). O impacto na QdV deve ser ponderado, visto que os tratamentos podem causar disfunção sexual, infertilidade, problemas ósseos e urinários. Quando há identificação de um CaP localizado, não existe um consenso quanto às opções a considerar, consistindo, maioritariamente, em tratamentos de RT, BT e PR. Em casos de CaP avançado, ou seja, de elevado risco e metastização as opções de primeira linha são a castração cirúrgica (orquiectomia) e/ou terapêutica hormonal, contudo, nesta fase, é fundamental considerar possíveis resistências. Nos **Quadros 3.1, 3.2 e 3.3** podem-se observar diversas estratégias terapêuticas a utilizar em cada estágio do CaP (78).

Atualmente, permanece a falta de existência de um método de diagnóstico para diferenciar os mecanismos de origem do CaP, logo, a estratégia terapêutica começa por se focar na ligação de androgénios ao recetor. Apenas em casos de resistência, os mecanismos terapêuticos se focam no mecanismo androgénio-independente.

Quadro 3.1. Farmacoterapia do cancro da próstata metastático resistente à castração. Adaptado de (78).

Cancro da próstata metastático resistente à castração					
	Estadiamento tumoral	Estratégias terapêuticas	Mecanismo de ação	Descrição	Esquema de tratamento
1. ^a Linha	M1	Docetaxel + Prednisolona	Agregação da tubulina em microtúbulos estáveis e impedindo a sua dissociação, promovendo a redução de tubulina livre.	Homens adultos com progressão da doença durante ou após regime quimioterapêutico com docetaxel.	75 mg/m ² de docetaxel a cada 3 semanas durante 6 ciclos + 5 mg prednisolona por via oral, 2x/dia, continuamente.
		Abiraterona + Prednisolona	Inibidor da biossíntese de androgénios.	Homens assintomáticos ou com ligeiros sintomas após falha da terapêutica com TPA sendo que a quimioterapia não está clinicamente indicada.	1000 mg (4 comprimidos de 250 mg) de abiraterona + 10 mg de prednisolona por dia.
		Enzalutamida	Bloqueio da atividade dos androgénios (testosterona), impedindo o crescimento e a divisão das células da próstata cancerígenas.	Homens de alto risco.	160 mg (4 cápsulas de 40 mg) de enzalutamida, numa única dose diária, por via oral.
				Homens assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após insucesso terapêutico com TPA, sendo a quimioterapia não indicada.	
				Homens adultos com progressão da doença ou após terapia com docetaxel.	
		Cabazitaxel + Prednisolona	Inibição das funções celulares de interfase e mitose.	Homens previamente tratados com um regime contendo docetaxel.	25 mg/m ² em perfusão IV durante 1h, de 3 em 3 semanas com 10mg de prednisolona por via oral, diariamente, durante todo o tratamento.
	Olaparib + Abiraterona + Prednisolona	Inibidor das enzimas poli-(ADP-ribose) polimerase (PARP) e inibidor da biossíntese de androgénios.	Homens adultos nos quais a quimioterapia não está clinicamente indicada.	Olaparib (300 mg, 2x/dia) + abiraterona (1000 mg/dia) + prednisolona (5 mg, 2x/dia).	
	M1b	Sipuleucel-T	Indução de resposta imune dirigida contra a fosfatase ácida prostática.	Homens assintomáticos ou com ligeiros sintomas (não viscerais) aos quais a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada.	3 doses com intervalos de cerca de 2 semanas.
Dicloreto de rádio-233		Mimetiza o cálcio e liga-se seletivamente ao osso.	Homens sintomáticos com metástases ósseas e sem metástases viscerais.	55 kBq de rádio-233 por kg de peso corporal, administrada em intervalos de 4 semanas até perfazer 6 injeções.	

Quadro 3.1. Farmacoterapia do cancro da próstata metastático resistente à castração. (cont.)

Cancro da próstata metastático resistente à castração					
	Estadiamento tumoral	Estratégias terapêuticas	Mecanismo de ação	Descrição	Esquema de tratamento
2. ^a Linha	M1	Cabazitaxel + Prednisolona APÓS DOCETAXEL	Agregação da tubulina em microtúbulos estáveis e impedindo a sua dissociação, promovendo a redução de tubulina livre.	Pacientes que falharam na quimioterapia com docetaxel. Regime terapêutico prévio com docetaxel e TPA.	25 mg/m ² de cabazitaxel em perfusão IV de 1h, de 3 em 3 semanas com 10 mg de prednisolona via oral, diariamente.
		Abiraterona + Prednisolona APÓS DOCETAXEL	Inibidor da biossíntese de androgénios.	Doentes que falharam/progrediram com tratamento com docetaxel.	1000 mg (4 comprimidos de 250 mg) de abiraterona + 10 mg de prednisolona por dia.
		Enzalutamida APÓS DOCETAXEL	Bloqueio da atividade dos androgénios (testosterona), impedindo o crescimento e a divisão das células da próstata cancerígenas.	Doentes que falharam tratamento com docetaxel.	160 mg (4 cápsulas de 40 mg) de enzalutamida, numa única dose diária, por via oral.
	M1b	Dicloreto de rádio-233	Mimetiza o cálcio e liga-se seletivamente ao osso.	Homens sintomáticos com metástases ósseas e sem metástases viscerais.	55 kBq de rádio-233 por kg de peso corporal, administrada em intervalos de 4 semanas até perfazer 6 injeções.
		Olaparib	Inibidor das enzimas poli-(ADP-ribose) polimerase (PARP), incluindo a PARP-1, PARP-2 e PARP-3.	Doentes c/ ≥ alteração: BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D ou RAD54L que progrediram com tratamento prévio com enzalutamida ou abiraterona.	300 mg olaparib (2 comprimidos de 150 mg), 2x/dia, equivalente a uma dose total diária de 600 mg.
		Rucaparib		Doentes c/ ≥ alteração: BRCA1, BRCA2 ou ATM que progrediram com terapia hormonal anterior.	
		Olaparib + Abiraterona + Prednisolona	Inibidor das enzimas poli-(ADP-ribose) polimerase (PARP) e inibidor da biossíntese de androgénios.	Homens com BRCA que tenham sido tratados com TPA e taxanos.	600 mg, 2x/dia, via oral.
		Lu-PSMA-617	Ligação às células cancerígenas que expressam PSMA e indução de lesão no ADN que pode levar à morte da célula.	Homens onde a quimioterapia não é indicada.	1000 mg abiraterona 1x/dia, via oral + 5 mg de prednisolona, via oral, 2x/dia.
			Ligação às células cancerígenas que expressam PSMA e indução de lesão no ADN que pode levar à morte da célula.	mCRPC PSMA positivo progressivo que tenham sido tratados com inibição da via do RA e quimioterapia à base de taxanos.	7400 MBq Lu-PSMA-617, via IV, a cada 6 semanas (±1 semana) até um total de 6 doses, a não ser que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Quadro 3.2. Farmacoterapia do cancro da próstata sensível a hormonas. Adaptado de (78).

Cancro da próstata sensível a hormonas			
Estadiamento tumoral	Estratégias terapêuticas	Descrição	Esquema de tratamento
M1	Abiraterona + Prednisolona + TPA	Recém diagnosticado mHSPC de alto risco.	1000 mg (4 comprimidos de 250 mg) + 5 mg de prednisolona por dia.
	Abiraterona + TPA +/- Docetaxel +/- RT	Novamente com mHSPC.	-
	Apalutamida + TPA	-	240 mg (4 comprimidos de 60 mg), dose oral diária única.
	Darolutamida + Docetaxel + TPA	Homens adultos.	600 mg de darolutamida por via oral, 2x/dia, concomitantemente com 75 mg/m ² de docetaxel durante 6 ciclos.
	Docetaxel + TPA +/- Prednisolona	Metastático e localmente avançado de alto risco.	75 mg/m ² docetaxel + 5 mg de prednisolona por via oral, 2x/dia, continuamente.
	Enzalutamida + TPA	1.ª linha de tratamento.	160 mg (4 cápsulas de 40 mg) de enzalutamida, numa única dose diária, por via oral.
	Relugolix	Pacientes adultos com HSPC avançado.	Uma dose de carga de 360 mg (3 comprimidos) no primeiro dia, seguida de uma dose de 120 mg (1 comprimido) tomada 1x/dia, por volta da mesma hora.

Quadro 3.3. Farmacoterapia do cancro da próstata não metastático. Adaptado de (78).

Cancro da próstata não metastático			
Estadiamento tumoral	Estratégias terapêuticas	Descrição	Esquema de tratamento
M0	TPA + Apalutamida	Homens com elevado risco de desenvolver doença metastática.	240 mg (4 comprimidos de 60 mg) como uma dose oral diária única.
	TPA + Darolutamida		600 mg (2 comprimidos de 300 mg), 2x/dia.
	TPA + Enzalutamida	Homens com risco elevado de nmCRPC.	160 mg (4 cápsulas moles de 40 mg), numa única dose diária, por via oral.

3.1. Cancro da próstata sensível à castração

3.1.1. Cancro da próstata não metastático sensível à castração

Aproximadamente 80-90% dos CaP numa fase inicial, apresentam um crescimento dependente da sinalização de androgénios, sendo a TPA, a terapia mais comumente usada pois causa uma redução substancial dos níveis de androgénios séricos e consequentemente, não ocorre sinalização via recetor de androgénios (RA), não existindo o estímulo para o crescimento (78).

3.1.1.1. Terapêutica de supressão androgénica

O CaP é o primeiro tumor maligno na população masculina em termos de incidência e o segundo em termos de mortalidade, com 27% dos novos diagnósticos de todos os casos de cancro incidentes nos homens todos os anos e 11% de todas as mortes relacionadas com o cancro. O CaP localizado apresenta taxas de sobrevivência >90% aos 5 anos, que diminuem para 31% em situações avançadas e metastáticas (79).

Devido à significativa dependência de andrógenos, desde 1940 a TPA tem representado o tratamento sistémico para homens com CaP. De acordo com as diretrizes internacionais atuais, a TPA é usada em pacientes com CaP localizado, recorrente e metastático de risco intermediário ou alto (78). Cerca de 50% dos pacientes com CaP receberão TPA em algum momento do tratamento.

A castração é definida por um nível de testosterona sérica inferior a 50 ng/dl (1,73 mmol/l) e apresenta duas formas de atuação distintas, uma ao nível da produção de androgénios e outra ao nível das vias de sinalização dos RA. A castração pode ser cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou farmacológica (através de agonistas da LHRH, antagonistas LHRH e estrogénios) (80, 81).

Apesar de inicialmente a TPA ser eficaz, não é um tratamento curativo, sendo que, a partir de um determinado tempo de tratamento, o cancro torna-se capaz de continuar a sua proliferação apesar do doente se encontrar com níveis terapêuticos de castração, progredindo para cancro da próstata resistente à castração (CRPC) (82).

A TPA apresenta alguns efeitos secundários que incluem disfunção sexual (diminuição da libido e disfunção erétil), fadiga, afrontamentos, aumento da resistência à insulina, osteoporose, fraturas ósseas, aumento do peso, alterações cognitivas, depressão e eventos cardiovasculares (CV). É essencial que os níveis de testosterona sérica sejam medidos regularmente nos doentes a efetuar TPA de modo a garantir que a sua supressão é mantida (82).

As linhas de orientação da EAU recomendam a medição da testosterona 3 meses após a primeira dose de TPA e a repetição sucessivamente em intervalos de 3 a 6 meses (78).

3.1.1.2. Orquiectomia

A castração cirúrgica é efetuada através de orquiectomia bilateral, total ou subcapsular. Este método é menos utilizado desde o aparecimento dos agonistas LHRH. A remoção dos testículos impossibilita a produção testicular de testosterona, apesar do esvaziamento das bolsas escrotais ser um procedimento simples, pode apresentar um elevado impacto psicológico no homem. Se for realizada a orquiectomia subcapsular, ou seja, se houver preservação do epidídimo e da túnica albugínea, esta consequência psicológica é reduzida, sendo atualmente preferida em relação à total, estando associada a menos complicações pós-operatórias (83).

3.1.1.3. Agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante

A administração de agonistas da LHRH permite aumentar a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH) através da estimulação dos recetores hipofisários, possibilitando que o fármaco desregule os recetores hipofisários com uma redução concomitante dos níveis de LH e FSH, levando à supressão da produção de testosterona. Como exemplo de agonistas comuns da LHRH temos, a leuprorrelina, a goserrelina e a triptorrelina (78).

Os agonistas da LHRH interrompem a libertação normalmente pulsátil de LHRH do hipotálamo e, ao longo do tempo, resultam numa desregulação da LH, com a

testosterona a atingir níveis de castração em cerca de 3 a 4 semanas. Infelizmente, há um surto inicial de testosterona que provoca um aumento transitório do volume do tumor, podendo causar obstrução urinária, dor óssea e até mesmo, compressão da medula espinhal (84).

Os efeitos do surto de testosterona podem ser atenuados pela utilização a curto prazo de um antiandrogénio, como a bicalutamida (84).

3.1.1.4. Antagonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante

Os antagonistas atuam por meio do bloqueio dos recetores hipofisários, desencadeando assim a inibição imediata da síntese de testosterona. Visto que, este tratamento apresenta uma rápida diminuição dos níveis de LH e de testosterona, comparativamente com os agonistas da LHRH, pode ser particularmente importante em pacientes que apresentem doença localmente avançada ou metastática sintomática (85).

O degarelix, comercialmente conhecido como Firmagon[®], é um antagonista seletivo da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) que se liga de forma reversível e competitiva aos recetores GnRH da hipófise, diminuindo a libertação das gonadotrofinas, LH e FSH, e conseqüentemente reduz a secreção de testosterona pelos testículos. Foi demonstrado que >95% dos doentes que tomaram degarelix conseguiram atingir níveis de castração (testosterona <0,5 ng/ml) no terceiro dia (78, 85, 86).

Este fármaco pode provocar a diminuição da massa óssea e muscular, diminuição da sensibilidade à insulina, aumento dos eventos cardiovasculares, afrontamentos, ginecomastia, redução da função sexual e problemas de saúde mental (86).

Mais recentemente, um antagonista oral de LHRH de terceira geração, o relugolix (Orgovyx[®]), demonstrou ser superior à leuprorrelina na obtenção de uma supressão rápida e sustentada da testosterona (86).

É sabido que o carcinoma prostático é sensível aos androgénios e responde a tratamentos que removem a fonte de androgénio. Contrariamente aos agonistas GnRH, os antagonistas GnRH não induzem um pico de LH com o conseqüente pico de testosterona/estimulação do tumor e potencial aumento sintomático após o início do tratamento (85).

3.1.1.5. Antiandrógenos

Após a castração química ou cirúrgica, permanece a incorporação de androgénios ao núcleo celular, devido à sua produção pelas glândulas adrenais. Isso pode ser neutralizado adicionando um antiandrogénio ao TPA (78).

3.1.1.5.1. Antiandrogénios esteroides

O acetato de ciproterona é um antiandrogénio esteroide oral que apresenta atividade anticancerígena e é utilizada para retardar a progressão do CaP bem como, para tratar a HBP, através da diminuição, da testosterona, do PSA e do volume da próstata (87).

Este fármaco tanto atua a nível celular por inibição competitiva do recetor de androgénios como por feedback negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise-testículo, ou seja, apresenta uma dupla ação no bloqueio da produção de androgénios, principalmente, a testosterona (87).

3.1.1.5.2. Antiandrogénios não esteroides

Os fármacos de primeira geração desta classe são a flutamida, a nilutamida e a bicalutamida (78). Estes fármacos inibem competitivamente os recetores de androgénios. Este bloqueio apenas a nível periférico promove o aumento de LH e por consequência o aumento de estrogénio. Assim, a utilização destes fármacos é muitas vezes feita em combinação com agonistas ou antagonistas da LHRH (88).

3.1.2. Cancro da próstata metastático sensível à castração

O cancro da próstata metastático sensível à castração (mHSPC ou mCSPC) é definido como o cancro que se espalhou para além da próstata, mas que pode ser tratado

com terapia hormonal, através da TPA juntamente com inibidores da via do recetor androgénico (ARPI).

3.1.2.1. Terapêutica hormonal de nova geração

Como ARPI, salientam-se os fármacos abiraterona, enzalutamida, apalutamida e darolutamida. Inicialmente usados apenas em pacientes com CaP metastático que se tornaram resistentes à TPA, os ARPI demonstraram ser eficazes quando utilizados em combinação com TPA em estádios anteriores da doença, como pacientes com resistência à castração não metastática (nmCRPC), mHSPC, e recentemente também naqueles com doença localizada de alto risco (89).

A antecipação de ARPI em estádios iniciais da doença resultou em exposição mais longa e supressão androgénica mais profunda em pacientes com CaP e, consequentemente, maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos (89).

A descoberta de novos ARPI e a utilização da quimioterapia baseada em taxanos, no cenário de cancro da próstata resistente à castração (CRPC), resultou em ganhos significativos na sobrevivência geral. Esses agentes foram testados mais recentemente para mHSPC, com docetaxel, abiraterona, enzalutamida e apalutamida, demonstrando resultados positivos (90).

No entanto, a maioria dos pacientes desenvolve cancro de próstata metastático resistente à castração (mCRPC), uma condição que acarreta um pior prognóstico (89, 90).

3.2. Cancro da próstata resistente à castração

Quando o CaP progride, apesar de um nível de castração da testosterona inferior a 50 ng/dl, é denominado de CRPC (90, 91). Isto significa que o CaP continua a crescer, apesar dos níveis de testosterona estarem baixos. O CRPC é uma doença agressiva, caracterizada por uma diminuição ou ausência da expressão de RA, denominado também por CaP independente de androgénios. Os androgénios, que sinalizam através do RA, são essenciais para o desenvolvimento da próstata e para a sua normal função.

3.2.1. Cancro não metastático

Com base nos avanços do tratamento no mCRPC, os ARPI foram introduzidos mais cedo na doença para nmCRPC e mHSPC. O nmCRPC foi definido em ensaios como, um nível crescente de PSA apesar dos níveis castrados de testosterona, tempo de duplicação do PSA ≤ 10 meses e sem evidência de metástases em imagens padrão (ou seja, TC e cintilografia óssea) (91).

A enzalutamida, a darolutamida e a apalutamida são três potentes antagonistas do AR com mecanismos de ação semelhantes, tendo cada um deles demonstrado um benefício clínico significativo em três ensaios de fase 3 para o nmCRPC (com base em imagiologia padrão) quando comparados com placebo (PROSPER, ARAMIS, SPARTAN, respetivamente) (92).

3.2.2. Cancro metastático

Com CRPC metastático (mCRPC), o cancro deixa de responder ao tratamento hormonal e encontra-se noutras partes do corpo. Apresenta a capacidade de disseminar para os gânglios linfáticos próximos, ossos, bexiga, reto, fígado, pulmões e cérebro.

3.2.2.1. Quimioterapia com taxanos

Nos últimos anos, o panorama do tratamento de mCRPC mudou profundamente, com a introdução de vários novos compostos. A escolha da melhor opção como terapia de primeira linha e o que usar em outras linhas depende de vários fatores, como o tratamento recebido anteriormente, condições clínicas do paciente, locais metastáticos e outras características do tumor (78). Por esse motivo, a sequência exata de tratamento não está bem definida.

A quimioterapia para o mCRPC consiste predominantemente em regimes à base de taxanos (78). Desde 2004, o docetaxel obteve a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamento de primeira linha para o mCRPC, uma vez que aumentou a sobrevivência em 2-3 meses para o mCRPC detetável (78).

O cabazitaxel foi outro agente taxano recomendado como terapêutica de segunda linha para doentes com mCRPC após falha do docetaxel (78). Embora o cabazitaxel tenha demonstrado benefício após o docetaxel, este fármaco não deve substituir o docetaxel como quimioterapia de primeira linha (78).

3.2.2.2. Imunoterapia

A imunoterapia ou terapia biológica baseia-se na estimulação ou supressão do sistema imunitário. O tratamento utiliza vacinas concebidas para estimular o sistema imunitário do doente para combater as células cancerígenas.

Atualmente, o sipuleucel-T, com o nome comercial Provenge[®], foi aprovado para o tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração, assintomático ou minimamente sintomático (não visceral), em doentes adultos do sexo masculino para quem a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada (93).

Para esta vacina, as células retiradas do doente são expostas a substâncias químicas (em laboratório) transformando-se em células dendríticas. São também expostas à fosfatase ácida prostática, uma proteína que desencadeia uma resposta imunitária contra as células da próstata. As células dendríticas são depois reinfundidas no doente e vão desencadear uma resposta imunitária contra as células do tumor (93).

Esta vacina baseia-se numa imunoterapia autóloga em que as células dendríticas são utilizadas no tratamento de doentes assintomáticos, ajudando o sistema imunitário do doente a combater as células cancerígenas. É administrada por via intravenosa em três doses ao longo de um mês. Os seus ligeiros efeitos indesejáveis (febre, náuseas, arrepios e dores musculares) tornam-na mais favorável em comparação com outras opções terapêuticas (94).

3.2.2.3. Inibidores da PARP

As enzimas poli-(ADP-ribose)-polimerase (PARP) constituem uma superfamília de proteínas cujas isoformas PARP1 e PARP2 estão particularmente envolvidas no processo de reparação do ADN, através da via *base excision repair* (BER). O mecanismo

de ação dos inibidores da PARP (iPARP) não se encontra ainda completamente esclarecido, particularmente na forma como estes inibidores conduzem à morte das células neoplásicas (78).

Recentemente, em 2020, o olaparib foi aprovado em monoterapia para o tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração com mutações BRCA1/2, germinativas e/ou somáticas, após progressão com terapia prévia que incluía um agente hormonal (abiraterona ou enzalutamida) (78). Neste mesmo ano, a FDA aprovou o rucaparib para tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração com alterações no gene BRCA1/2 em doentes previamente tratados com quimioterapia à base de taxano e antagonista dos recetores de androgénios (95).

3.2.2.3. Inibidor de PSMA

A substância ativa do medicamento Pluvicto[®] é o vipivotido tetraxetano de lutécio (¹⁷⁷Lu) que está conectado a um pequeno ligando molecular que direciona e se liga com grande afinidade ao antigénio de membrana específico da próstata (PSMA), uma proteína transmembranar com expressão elevada no CaP, incluindo mCRPC. Após ligação às células cancerígenas que expressam PSMA, a emissão beta-menos do lutécio-177 fornece a radiação terapêutica à célula-alvo, bem como às células circundantes, e induz lesão no ADN que pode levar à morte da célula (96).

4. METÁSTASES ÓSSEAS E TRATAMENTO PREVENTIVO

A maioria dos doentes com mCRPC apresenta metástases ósseas ou doença óssea observada em aproximadamente 40-50% (97, 98). O CaP invasivo pode disseminar através da corrente sanguínea, metastizando para os ossos, fígado e pulmão, sendo o osso o local de eleição para a metastização. No osso, o crescimento tumoral leva à invasão do tecido ósseo por tecido metastático causando dor intensa, hipercalcemia e fraturas frequentes.

A perda óssea associada ao CaP pode resultar de uma elevada atividade dos osteoclastos associada a uma supressão androgénica de longa duração, que pode causar reabsorção da matriz orgânica e mineral óssea. No CaP, as metástases ósseas são resultantes, maioritariamente, da atividade osteoblástica (97). Este fenómeno pode resultar da secreção específica de um fator de crescimento, responsável pela indução dos osteoblastos. Contrariamente a outras neoplasias, a hipercalcemia é rara no CaP.

O rádio-223 é uma terapia com radionuclídeos emissores alfa que se incorpora preferencialmente na matriz óssea recém-formada nas lesões metastáticas osteoblásticas. As partículas alfa induzem quebras de cadeia dupla de ADN nas células tumorais expostas. O rádio-223 foi aprovado pela FDA em 2013 para doentes com mCRPC com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais, com base nos resultados do ensaio ALSYMPCA (98).

Tanto a TPA como as metástases ósseas podem provocar dor óssea, compressão da medula espinhal e fraturas. De forma, a inibir o crescimento das células cancerígenas no local da metástase, são utilizados os bifosfonatos, que apresentam capacidade de ligação às superfícies ósseas e induzem a apoptose dos osteoclastos durante a reabsorção óssea (98, 99).

O ácido zoledrónico pertence à classe dos bifosfonatos e atua, principalmente, no osso através da inibição da reabsorção óssea osteoclástica. Os fármacos como o ácido zoledrónico, reduzem eficazmente a dor óssea e as fraturas em doentes com CaP com metástases ósseas e podem aumentar a sua QdV. No entanto, estão associados a vários problemas de segurança, tolerabilidade e nefrotoxicidade (98, 99).

O denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem como alvo, o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, de modo a prevenir a ativação do seu recetor (RANK) na superfície dos precursores dos osteoclastos. Foi verificado que o uso de denosumab reduz a atividade dos osteoclastos, inibe a renovação óssea, aumenta a massa e densidade óssea e atrasa o aparecimento de metástases ósseas iniciais. Ao contrário do ácido zoledrónico, o denosumab apresenta menos efeitos indesejáveis, pelo que os doentes não necessitam de monitorização renal ou de ajustes da dose. No entanto, a hipocalcemia grave associada ao denosumab é um problema clínico que deve ser tido em conta (99).

O cálcio oral e a vitamina D são fortemente recomendados quando se utiliza denosumab ou ácido zoledrónico. Antes de cada administração de ácido zoledrónico, devem ser avaliados a função renal e os níveis de cálcio sérico (antes de cada injeção com denosumab) (98, 99).

5. POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS / FÁRMACOS EM INVESTIGAÇÃO

O CaP é o segundo cancro mais comum nos homens em todo o mundo, com cerca de 1,4 milhões de novos casos e 375000 mortes em 2020 (1, 2). Com a melhoria da deteção e da esperança de vida, prevê-se que a incidência global do CaP aumente para 2,43 milhões de casos em 2040 (13).

Embora a TPA induza a remissão em cerca de 90% dos doentes com mCSPC, praticamente todos os doentes progridem ao longo do tempo (mediana de 24-36 meses) e desenvolvem mCRPC. O tempo médio de sobrevivência dos doentes com mCRPC é de aproximadamente 2-3 anos (100).

Apesar do declínio das taxas de mortalidade na maioria dos países ocidentais, possivelmente devido à deteção e tratamento precoces, continua a ser necessário desenvolver novas estratégias terapêuticas (78).

Os inibidores da poli-(ADP-ribose)-polimerase (iPARP) demonstraram ser eficazes no tratamento do mCRPC, pois desempenham um papel fundamental na reparação do ADN (78). No entanto, a sua eficácia fora deste grupo é limitada, sendo prudente investigar o seu papel em combinação com outras terapêuticas. Além disso, os avanços dos radiofármacos no mCRPC possibilitaram a realização de ensaios clínicos para avaliar a sua segurança com outros agentes aprovados.

Este novo estudo de fase 1b avaliou a segurança e a tolerabilidade do niraparib combinado com o rádio-223 no tratamento de homens com mCRPC sem mutações BRCA conhecidas. A combinação de 200 mg de niraparib com a dose padrão de rádio-223 foi considerada tolerável num grupo de doentes que não tinham recebido quimioterapia, enquanto uma dose de 100 mg de niraparib foi tolerável para os doentes que tinham recebido tratamento prévio com taxanos. Em conclusão, esta combinação demonstrou ser

segura para o tratamento de mCRPC em doentes que tenham progredido anteriormente com TPA (101).

O TALAPRO-1 é o primeiro ensaio internacional de fase II a avaliar a eficácia e a tolerabilidade da monoterapia com talazoparib em homens com mCRPC e com erros de replicação e danos no ADN. Este estudo demonstrou que o talazoparib é eficaz no tratamento de mCRPC, particularmente em homens com alterações de BRCA1/2 (102).

Outro estudo de fase I avaliou a segurança e tolerabilidade do relugolix em combinação com abiraterona ou apalutamida em homens com CaP avançado. Este tratamento combinado foi seguro e bem tolerado, bem como os perfis de segurança foram consistentes com os medicamentos individuais. As concentrações plasmáticas de apalutamida antes e após o início do tratamento com relugolix foram semelhantes e as concentrações de testosterona foram mantidas em níveis de castração após a transição para o relugolix (103).

6. UTILIZAÇÃO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

O uso *off-label* de medicamentos para indicações diferentes daquelas que constam do Resumo das Características do Medicamento (RCM), ou seja, para um propósito distinto da aprovação pela entidade reguladora no que respeita, por exemplo, às indicações terapêuticas, subgrupo populacional, dosagem ou forma de administração. A prescrição *off-label* de medicamentos é bastante comum na prática clínica, sendo que na oncologia, representa mais de 50% das prescrições (104).

A metformina é um medicamento habitualmente utilizado no tratamento da diabetes tipo 2. Contudo, pode ser utilizada para sensibilizar o CaP para as terapias padrão atualmente utilizadas com o intuito de melhorar a eficácia do tratamento. Há relatos que a metformina é capaz de aumentar a eficácia da TPA no tratamento do CaP (105).

O ormeloxifeno, um modulador seletivo dos recetores de estrogénio, conhecido pelas suas propriedades anticancerígenas em vários tipos de cancro (mama e ovário), permitiu a inibição da sinalização oncogénica da β -catenina e a progressão da transição epitelial-mesenquimal (EMT) no CaP (106).

7. PRINCIPAIS FÁRMACOS

7.1. Docetaxel

O docetaxel (**Figura 7.1.1**) é um antineoplásico anti-mitótico pertencente à classe dos taxanos (107). Esta classe de fármacos liga-se preferencialmente à β -tubulina, que suprime os microtúbulos e interrompe a divisão celular e, por conseguinte, induz eficazmente a apoptose. Como agente aprovado pela FDA, o docetaxel tem sido o tratamento padrão para uma variedade de tumores, incluindo o CaP avançado (108).

Os estudos que utilizaram o docetaxel como agente individual ou em combinação com a estramustina revelaram taxas de resposta objetiva até 38% dos doentes, com redução do PSA superiores a 50% em 69% dos doentes (109).

Os principais efeitos indesejáveis com a utilização de taxanos incluem fadiga, náuseas, vómitos, diarreia, neuropatia sensorial periférica, anemia, infeções e neutropenia (108, 109).

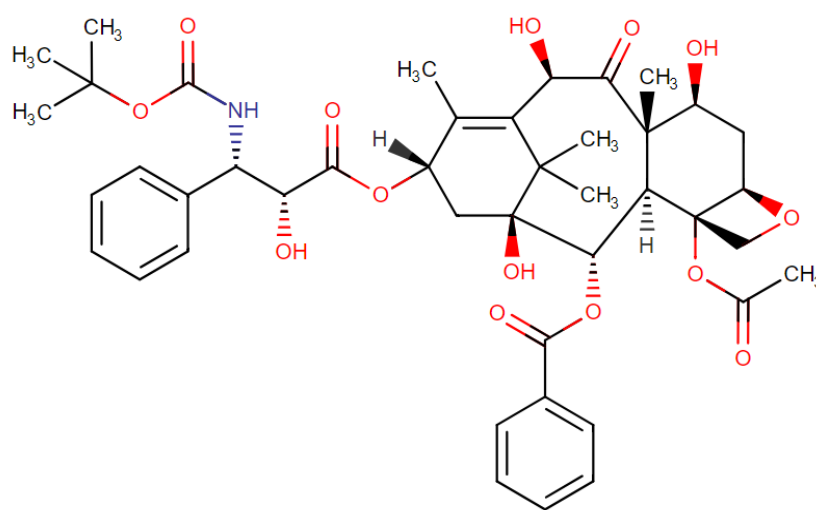


Figura 7.1.1. Estrutura química do docetaxel. Adaptado de (107).

7.2. Cabazitaxel

O cabazitaxel (**Figura 7.2.1**) é um taxano semi-sintético que atua através do rompimento da rede microtubular das células (107, 108). Este fármaco liga-se à tubulina e promove a agregação desta em microtúbulos enquanto simultaneamente inibe a sua dissociação, conduzindo à estabilização dos microtúbulos, resultando na inibição das funções celulares de interfase e mitose. Este antineoplásico permanece como uma opção para doentes com mCRPC que falharam com o docetaxel (109).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são neutropenia, anemia, leucopenia e trombocitopenia, redução do apetite, diarreia, náuseas, vômitos, obstipação, lombalgia, hematúria, fadiga e astenia (108, 109).

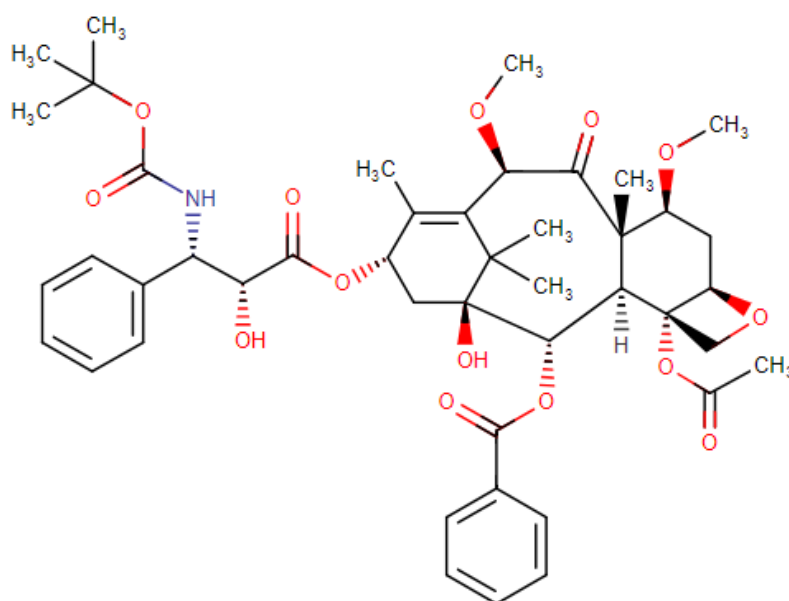


Figura 7.2.1. Estrutura química do cabazitaxel. Adaptado de (107).

7.3. Abiraterona

O acetato de abiraterona (**Figura 7.3.1**) é convertido *in vivo* em abiraterona, que é um inibidor da biossíntese de androgénios (107). A abiraterona inibe seletivamente a enzima 17 α -hidroxilase-C17,20-liase (CYP17), sendo esta enzima expressa e essencial na biossíntese androgénica nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático. A inibição da CYP17, resulta no aumento da produção de mineralocorticoides pelas glândulas suprarrenais (110).

O carcinoma prostático sensível aos androgénios responde ao tratamento que reduz os níveis de androgénios, sendo as terapêuticas de privação androgénica, os análogos da LHRH ou orquiectomia, capazes de reduzir a produção androgénica nos testículos sem afetar a produção androgénica nas glândulas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com acetato de abiraterona (Zytiga[®]), reduz a testosterona sérica para níveis indetetáveis (através de testes comerciais) quando administrado com análogos da LHRH (ou orquiectomia) (110-113).

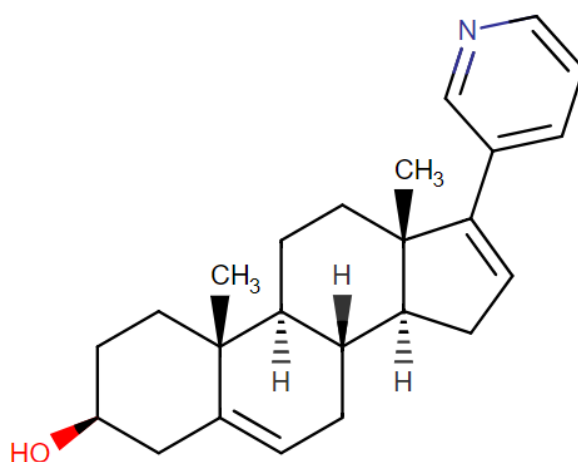


Figura 7.3.1. Estrutura química da abiraterona. Adaptado de (107).

Os principais efeitos indesejáveis têm origem nos níveis elevados de mineralocorticoides resultantes da inibição do CYP17A1 e são controlados pelo tratamento concomitante com prednisolona. Este fármaco foi aprovado pela primeira vez pela FDA em 2011 para doentes com CRPC em fase avançada que receberam docetaxel, e posteriormente, em 2012 também para utilização antes da terapêutica com docetaxel (110).

Atualmente, está a ser testado em conjunto com várias outras terapêuticas e, muito recentemente, a superioridade da sua adição à TPA em doentes com CaP localmente avançado ou mHSPC foi evidenciada em dois estudos clínicos independentes (111, 112, 113). Outros inibidores da CYP17A1, como o orteronel e a galeterona, foram avaliados em estudos clínicos, mas não atingiram o seu objetivo primário (114).

7.4. Enzalutamida

A enzalutamida (**Figura 7.4.1**) apresenta como mecanismo terapêutico, a inibição competitiva da ligação dos androgénios aos seus recetores, que consequentemente inibe a translocação nuclear e o recrutamento de cofatores que leva à inibição da ligação do ADN ao recetor de androgénios ativado (85).

Este fármaco tem como alvo, a testosterona e a DHT e foi aprovado pela FDA para o tratamento de mCRPC pós e pré-docetaxel em 2012 e 2014, respetivamente (85).

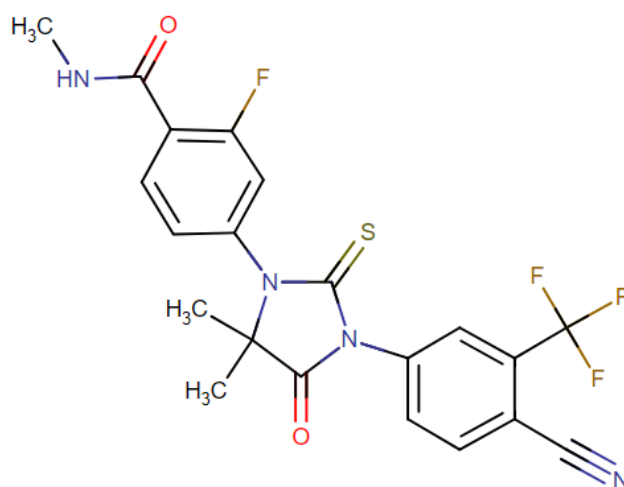


Figura 7.4.1. Estrutura química da enzalutamida. Adaptado de (107).

O tratamento com enzalutamida diminui o crescimento das células cancerígenas da próstata, induz a sua morte e a regressão tumoral. Nos estudos pré-clínicos, a enzalutamida não revelou atividade agonista dos recetores de androgénios (85).

Em estudos clínicos em curso, a enzalutamida é avaliada em combinação com outros fármacos já aprovados para o CaP, como o acetato de abiraterona, o docetaxel ou o dicloreto de rádio-223 (115). Além disso, foi iniciado um estudo de combinação de fase III com o anticorpo atezolizumab (PD-L1) (116). Inúmeros ensaios clínicos de fase I e II estão a avaliar a combinação da enzalutamida com vários fármacos que bloqueiam as vias de crescimento e também com diferentes reguladores de controlo imunitário (117).

Foram comunicados efeitos indesejáveis relacionados com a penetração do fármaco no cérebro, incluindo fadiga (118, 119).

7.5. Sipuleucel-T

A imunoterapia fundamenta-se na estimulação ou supressão do sistema imunitário à qual o tratamento utiliza vacinas projetadas para intervir com o sistema imunitário do doente de forma a combater as células cancerígenas. Um exemplo dessas vacinas é sipuleucel-T (Provenge[®]) que é preparada a partir das células imunitárias, glóbulos brancos, de modo a ativá-los com fosfatase ácida prostática (presente nas células normais da próstata, mas existe em maior número nas células cancerígenas) e posteriormente é associada a uma proteína capaz de ativar o sistema imunitário antes de misturar-se com o sangue, sendo utilizada no CaP avançado e metastático que desenvolveram resistência à terapia hormonal (85, 120).

Esta vacina é um tipo de imunoterapia autóloga, ou seja, é um tratamento personalizado baseada nas células dendríticas (leucócitos produzidos na medula óssea que podem ser encontrados no sangue, pele, trato digestivo e respiratório, que fazem parte do sistema imunitário, responsáveis pela identificação da infeção e desenvolvimento da resposta imune) utilizado em doentes assintomáticos, de forma que o sistema imunitário do doente combata as células cancerígenas (85).

A administração desta vacina deve ser realizada por via intravenosa em três doses ao longo de um mês, podendo apresentar como efeitos indesejáveis, febre, náuseas, arrepios e dores musculares, sendo que estes possíveis efeitos são inferiores aos da quimioterapia (85).

8. MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Para a doença de baixo risco, as opções de tratamento abrangem o controlo através da espera vigilante ou vigilância ativa que implicam a monitorização regular do PSA e a realização de biópsias anuais com base nas diretrizes de vigilância ativa recomendadas pelo Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (NICE) e pelo recente estudo experimental ProtecT, que não identificou diferenças significativas durante 10 anos de sobrevivência específica para o cancro entre três coortes de pacientes com CaP de baixo risco ou intermédio sob vigilância ativa, RT externa e PR (77).

O tratamento convencional do CaP localizado abrange a RT e a PR (**Quadro 8.1**). Na PR, avanços notáveis em termos de técnicas e tecnologias, desde a prostatectomia aberta até a prostatectomia laparoscópica assistida por robótica, melhoraram os resultados e as complicações imediatas e pós-operatórias, fornecendo eficácia a longo prazo com uma taxa de mortalidade específica a 15 anos variando entre 4% a 7% (77).

Quadro 8.1. Estratégias terapêuticas associadas ao risco tumoral. Adaptado de (77).

Cancro da próstata localizado	
Risco	Estratégias Terapêuticas
Baixo	Vigilância ativa
	Braquiterapia
	Prostatectomia radical
	Radioterapia externa
Intermédio	Vigilância ativa
	Braquiterapia
	Prostatectomia radical
	Radioterapia externa +/- Neoadjuvante TPA
Elevado	Radioterapia externa + Adjuvante TPA +/- Neoadjuvante docetaxel
	Radioterapia externa + Linfadenectomia pélvica

8.1. Vigilância ativa e espera vigilante

A vigilância ativa tem como objetivo evitar tratamentos e efeitos adversos desnecessários em utentes com CaP localizado e que apresentem uma esperança de vida igual ou superior a 10 anos, que não necessitem de tratamento imediato, mas que ao mesmo tempo consigam entender o momento certo para o tratamento curativo (**Quadro 8.1.1**). Os doentes permanecem sob vigilância apertada através de programas de vigilância estruturados com um acompanhamento regular que consiste em testes de PSA, exames clínicos, RMN e repetição de biópsias da próstata, sendo apenas o tratamento curativo acionado aquando da existência de parâmetros pré-definidos indicativos de doença potencialmente ameaçadora da vida, que é ainda curável, tendo em conta a esperança de vida individual (12).

Quadro 8.1.1. Grupos de risco para o cancro da próstata localizado e localmente avançado. Adaptado de (12).

Cancro da próstata localizado		
Risco Baixo	Risco Intermédio	Risco Elevado
PSA < 10 ng/ml ou GS < 6 (ISUP grau 1) ou T1-T2a	PSA = 10-20 ng/ml ou GS = 7 (ISUP grau 2/3) ou T2b	PSA > 20 ng/ml ou GS > 7 (ISUP grau 4/5) ou T2c
Localmente avançado		
Qualquer valor de PSA ou Qualquer GS e grau de ISUP ou T3-4 ou N		

Com base no estudo colaborativo DETECTIVE, o seguimento deve basear-se em DRE (pelo menos uma vez por ano), PSA (pelo menos uma vez, de 6 em 6 meses) e repetição da biópsia. Para além destes parâmetros, a progressão ou alteração do PSA, por si só, deve levar a uma reclassificação, caso seja acompanhada de alterações na histologia durante a repetição de uma biópsia (12).

No entanto, mais de um terço dos doentes são "reclassificados" durante o seguimento, a maioria dos quais é submetido ao tratamento curativo devido ao aumento da extensão, estágio e progressão da doença, ou por preferência do doente (12).

As vantagens da vigilância ativa (**Quadro 8.1.2**) são a salvaguarda da função erétil, a diminuição dos custos do tratamento, a prevenção de tratamentos desnecessários e a manutenção da QdV (12, 85). A alteração do tratamento pode ser devido à ansiedade dos doentes relativamente à vigilância contínua que ocorre em cerca de 10% dos doentes e foi reconhecida como uma razão válida para o tratamento ativo. Um acordo durante uma reunião de consenso DETECTIVE, de que uma alteração do PSA deve conduzir a uma nova RMN e a uma nova biópsia, caso haja, alterações na RM deve efetuar-se uma biópsia confirmatória antes de considerar-se um tratamento ativo (12).

A espera vigilante (**Quadro 8.1.2**) refere-se ao tratamento favorável nos doentes considerados inadequados para tratamento curativo desde o início, e em doentes que são clinicamente acompanhados para o desenvolvimento de progressão local ou sistémica com queixas (iminentes) relacionadas com a doença, situação em que são tratados paliativamente de acordo com os seus sintomas, de modo a manter a QdV (12, 85).

A evidência global indica que, para os homens com CaP assintomático localizado, e com uma esperança de vida < 10 anos, com base nas comorbilidades e/ou idade, as vantagens oncológicas do tratamento ativo não são relevantes, sendo a espera vigilante o método a adotar (12).

Quadro 8.1.2. Definições de vigilância ativa e espera vigilante. Adaptado de (12, 85).

Parâmetro	Vigilância ativa	Espera vigilante
Tratamento	Terapêutico	Paliativo
Acompanhamento	Predefinido	Específico para cada paciente
Esperança de vida	>10	<10
Alvo	Minimizar a toxicidade relacionada com o tratamento sem comprometer a sobrevivência	Minimizar a toxicidade relacionada com o tratamento
Grupos de indivíduos alvo	Aplicado apenas a pacientes de baixo risco	Aplicado a todos os pacientes independente do estágio

8.2. Prostatectomia radical

O objetivo da PR é a erradicação do cancro, preservando, sempre que possível, a função dos órgãos pélvicos. Este procedimento envolve a remoção de toda a próstata com a sua cápsula intacta e a vesícula seminal, seguido de anastomose vesico-uretral. As abordagens cirúrgicas alargaram as abordagens perineais e retropúbicas, a técnicas laparoscópicas e assistidas por robótica (12).

Este tipo de procedimento cirúrgico é frequentemente utilizado em indivíduos com idades inferiores a 70 anos, que apresentem CaP localizado (risco baixo ou intermédio e pacientes selecionados com elevado risco), com uma esperança de vida superior a 10 anos e tendo de apresentar baixas/nenhumas comorbilidades associadas. No entanto, existem algumas complicações associadas à sua utilização, incluindo, a incontinência e a disfunção erétil resultantes da lesão cirúrgica do esfíncter urinário e dos nervos eréteis (85).

8.3. Radioterapia

A RT é uma das terapias mais eficazes que mata as células cancerígenas da próstata através de radiações elevadas. Estas radiações são enviadas para as células cancerígenas por meio de várias técnicas, como a BT (utilização de sementes colocadas no corpo) e o feixe externo (em que a energia é projetada através da pele) para os locais afetados. Este procedimento, pretende transferir especificamente doses de raios de alta energia em função do nível de cancro detetado ou de partículas diretamente para a próstata sem afetar os tecidos normais. Este tratamento é adequado para doentes que não sejam aptos para procedimentos cirúrgicos (85).

8.3.1. Braquiterapia

A BT consiste na colocação direta de fontes radioativas na próstata com o auxílio de sementes, injeções ou fios, perante a orientação de uma ecografia transretal. Trata-se frequentemente de duas técnicas distintas, a de dose baixa (LDR) e a de dose alta (HDR) (**Quadro 8.3.1.1**) (85). A BT de baixa dose refere-se à implantação permanente de

sementes no tecido prostático, que tende a perder de forma gradual, a radioatividade; por sua vez, a de alta dose refere-se ao fornecimento de uma dose temporária de radiação aos tecidos prostáticos com risco significativo de dispersão para outros órgãos circundantes (85).

A vantagem associada à BT é o facto de poder ser concluída num dia ou menos. Existe um risco ínfimo de incontinência em doentes sem ressecção transuretral da próstata (RTUP) prévia e a função erétil tende a não ser afetada. As desvantagens estão relacionadas com a necessidade de anestesia geral, riscos de retenção urinária aguda e sintomas miccionais irritativos persistentes (85).

Quadro 8.3.1.1. Diferença entre braquiterapia LDR e HDR. Adaptado de (85).

Dose de baixa intensidade	Dose de alta intensidade
Implantação permanente	Implantação temporária
Utilização de iodo-125 (mais comum), paládio-103 ou isótopos de cézio-131	Isótopos de irídio-192
Radiação administrada ao longo de semanas e meses	Radiação administrada em minutos
Efeitos adversos agudos desaparecem ao longo dos meses	
Necessária proteção contra a radiação para o doente e prestadores de cuidados de saúde	Sem problemas de proteção contra a radiação para o doente e para os prestadores de cuidados de saúde

8.3.2. Radioterapia de feixe externo

É uma técnica de tratamento comumente utilizada que envolve a emissão de fortes feixes de raios X que se destinam, especificamente, aos tecidos da próstata. A RT é um tratamento mais vantajoso relativamente à terapia cirúrgica sendo eficaz no CaP de risco alto e intermédio quando utilizada em conjunto com a TPA, para atenuar a metastização das células cancerígenas. Este método, permite atenuar as fases iniciais do cancro e apresenta como efeitos adversos, a urgência e frequência urinária, disfunção erétil, disúria, diarreia e proctite (85).

Atualmente, a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a radioterapia de arco volumétrico (VMAT) e a radioterapia guiada por imagem (IGRT) são amplamente reconhecidas como as abordagens de tratamento padrão para a radioterapia externa (EBRT). A vantagem da VMAT em relação à IMRT é o facto de os tempos de tratamento serem mais curtos, apesar de ambas as técnicas permitirem uma distribuição da dose a administrar de forma mais complexa e proporcionam curvas de isodose côncavas, que são particularmente úteis para poupar o reto (85).

8.3.3. Crioterapia

A crioterapia é uma terapia ablativa, ou seja, é um procedimento minimamente invasivo que permite uma rápida recuperação do paciente. Este método incute alterações agudas do pH através das rápidas congelações e descongelações, que provocam a destruição dos tecidos mediante a desidratação celular, do encolhimento das células e da posterior formação de gelo no interior das células que desencadeiam a rutura da membrana celular e conseqüentemente, a sua apoptose (77).

Esta terapia foi introduzida pela primeira vez na década de 1960 como um tratamento experimental para o CaP localizado, no entanto, devido a elevadas complicações, como lesões uretrais e retais, limitou a aplicação da crioterapia durante as duas décadas posteriores. A melhoria das tecnologias crioablativas através da introdução de MRI e ultra-sons, potenciou o interesse novamente na criocirurgia. Contudo, existem relatos de complicações tais como, incontinência e retenção urinária, disfunção erétil, fístula e dor retal (77).

A literatura acerca da crioterapia tem mostrado resultados mistos quanto à sua eficácia. De facto, as diretrizes mais recentes do NICE e da EAU recomendam a crioterapia apenas para uso em ensaios clínicos devido à falta de evidências de suporte para o seu uso em contexto clínico (77).

9. PAPEL DO FARMACÊUTICO

9.1. Intervenções farmacêuticas nos cuidados oncológicos

Nos dias de hoje, tem-se constatado uma tendência para o farmacêutico focar a sua ação no doente e no seu acompanhamento farmacoterapêutico, em vez do foco exclusivo no medicamento. A função do farmacêutico tem sido progressivamente garantir que a terapêutica é adequada e direcionada às particularidades de cada doente.

A doença oncológica apresenta uma elevada prevalência e incidência a nível mundial sendo necessária a intervenção colaborativa de todos os profissionais de saúde, entre os quais, o farmacêutico, devido aos seus conhecimentos especializados na área do medicamento (121).

Ao nível da dispensa, os farmacêuticos são responsáveis pela preparação e dispensa dos medicamentos para os tratamentos oncológicos, visto que estes exigem maiores precauções do ponto de vista da segurança, de forma, a prevenir o risco de contaminação e de exposição accidental. Os farmacêuticos também desempenham um papel fundamental na seleção e gestão destes medicamentos com o intuito de garantir a sua utilização de modo seguro, racional e rentável, incluindo a medicação de ambulatório (122).

Para além da dispensa de medicamentos, os farmacêuticos tendem a prestar cuidados cada vez mais clínicos e centrados no doente para otimizar os cuidados oncológicos, bem como para melhorar a sua saúde e resultados. Os farmacêuticos, através de intervenções no estilo de vida, podem ter um impacto significativo na prevenção dos fatores de risco para o desenvolvimento do cancro sendo isto efetuado primeiramente, nas farmácias comunitárias e de ambulatório (122).

Os conhecimentos especializados dos farmacêuticos na área dos medicamentos também lhes permitem avaliar a segurança e eficácia dos regimes de tratamento do cancro conforme os parâmetros do doente e a medicação concomitante, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos sujeitos a receita médica, alternativos ou complementares. Os farmacêuticos estão igualmente numa posição ideal para reforçar a adesão à terapêutica bem como apoiar a prevenção e a gestão de acontecimentos adversos e complicações relacionados com a terapia do cancro (122).

Assim, o farmacêutico é um membro primordial da equipa multidisciplinar de abordagem ao cancro, tendo uma intervenção no âmbito da minimização dos erros de medicação e efeitos indesejáveis, colaboração na seleção dos fármacos mais adequados aos doentes, na dosagem e monitorização da terapêutica, bem como, na preparação de medicamentos citostáticos, na área da Farmacovigilância, na educação do doente e na informação sobre medicamentos aos outros profissionais de saúde (122).

10. CONCLUSÃO

O CaP é uma das neoplasias mais comuns no homem sendo um complexo e prevalente problema de saúde a nível mundial. A sua origem tem por base a síntese androgénica e a expressão de RA, segundo mecanismos androgénio-dependentes ou androgénio-independentes. A generalidade dos tumores responde a terapias antiandrogénicas, apesar de uma percentagem obter resistência, surgindo a necessidade de identificar novos alvos terapêuticos.

Assim como noutras neoplasias, o CaP é caracterizado por uma proliferação anormal de células, sendo um tumor clinicamente heterogéneo, em que em certos indivíduos pode ter um crescimento lento ou indolente, mas em contrapartida em outros pode crescer de forma progressiva e rápida.

O diagnóstico desta patologia é maioritariamente efetuado com base em métodos de rastreio, como, o doseamento de PSA, o DRE e a biópsia ecoguiada transretal que, representam a extensão T do tumor. A partir destes dados é possível classificar o tumor como de baixo, intermédio ou de elevado risco.

Visto que atualmente o CaP se trata de um dos tipos de cancro mais incidentes, uma das fundamentais preocupações baseia-se na seleção do melhor tratamento possível, tendo em conta a situação clínica do doente e os diferentes estádios da doença. Em situações de diagnóstico de CaP localizado, pode optar-se por tratamentos localizados, tais como, a RT externa ou cirurgias locais. No entanto, alguns doentes desenvolvem progressão bioquímica, com evolução para uma fase de CaP avançado, em que a TPA é a terapêutica inicial habitualmente utilizada, contudo a sua eficácia é apenas temporária. Em casos de CaP metastáticos, estes podem desenvolver CaP resistente à castração, sendo utilizada a quimioterapia como opção de tratamento em combinação ou não com outros agentes terapêuticos. Todavia, o diagnóstico e respetivo tratamento devem ser realizados o mais precocemente possível, de modo a tratar da melhor forma possível a doença.

A TPA tem um papel inequívoco no tratamento do CaP avançado. O facto de atingir e manter os baixos níveis de testosterona permite o controlo da doença ao limitar o estímulo androgénico e a ativação dos RA, essenciais para a progressão tumoral. Também no CRPC, a sua utilização permanece a ser recomendada e é essencial em associação com outras estratégias terapêuticas que combatem os diferentes mecanismos de resistência conhecidos.

Independentemente da variedade de tratamentos para o mCRPC, a resistência aos atuais agentes terapêuticos utilizados é inevitável, sendo os mecanismos de resistência aos medicamentos complexos, tornando o tratamento do mCRPC um desafio. Contudo, vários estudos têm explorado e revelado alguns mistérios desconhecidos sobre a forma como estes mecanismos acontecem e funcionam. Uma compreensão abrangente do mecanismo que medeia a resistência aos fármacos possibilitar-nos-á, definitivamente, ultrapassar esta resistência.

Em suma, a presente Dissertação cumpriu o seu objetivo de revisão bibliográfica e permitiu concluir que o CaP dispõe de várias alternativas terapêuticas e que, mesmo nas fases mais avançadas da doença, é possível garantir ao doente uma melhor qualidade e esperança de vida. Além disso, a intervenção do farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, é uma mais-valia na gestão da farmacoterapia e da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, *et al.* Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1):24–38.
3. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2–3):413–27.
4. Gupta D, Lee Chuy K, Yang JC, Bates M, Lombardo M, Steingart RM. Cardiovascular and Metabolic Effects of Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Oncol Pract.* 2018;14(10):580–7.
5. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA.* 2017;317(24):2532–42.
6. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. PubMed. [18-08-2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27591931/>.
7. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243–62.
8. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, *et al.* Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119–34.
9. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, *et al.* EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618–29.

10. Quais os sintomas de Cancro da Próstata? Saiba como identificar. Instituto da Próstata. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.institutodaprostata.com/pt/blog/quais-os-sintomas-de-cancro-da-prostata-saiba-como-identificar>.
11. Cancer Tomorrow. International Agency for Research on Cancer (IARC). [19-07-2023]. Disponível em: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=0&sexes=1&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=27&populations=620&single_unit=500&years=204.
12. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, den Broeck TV, Cumberbatch MG, De Santis M, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243–262.
13. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer (IARC). [19-07-2023]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
14. Prostate Anatomy. Google. [19-07-2023]. Disponível em: https://www.google.com/search?rlz=1C1AWFC_enPT822PT822&hl=pt-PT&sxsrf=AB5stBgOoY6J7hh_1F_RRmy23dAarAxRnQ:1689026227340&q=prostate+anatomy&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjouK-CkYWAAxW1RaQEHdykC2IQ0pQJegQICBAB&biw=1366&bih=657&dpr=1#imgrc=34pdy-9tVE04YM.
15. Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(5):a030346.
16. Anatomia da Próstata. Instituto da Próstata. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.institutodaprostata.com/pt/blog/anatomia-da-prostata>.
17. Silveira K, Zaidan B. Intervenção prostática. Dr. Pixel. [19-07-2023]. Disponível em: <https://drpixel.fcm.unicamp.br/conteudo/intervencao-prostatica>.
18. Anatomy of the Prostate. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. [19-07-2023]. Disponível em: <https://training.seer.cancer.gov/prostate/anatomy/>.

19. Carvalho Lacerda G. Próstata. Kenhub. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/anatomia-da-prostata>.
20. Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. StatPearls Publishing; 2023. [19-07-2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>.
21. Shane-McWhorter L. Serenoa repens. Manual MSD - Versão Saúde para a Família; 2022. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/assuntos-especiais/suplementos-alimentares-e-vitaminas/serenoa-repens>.
22. Qual é a função da Próstata na saúde do Homem e que problemas podem afectar este órgão? Instituto da Próstata. [14-08-2023]. Disponível em: <https://www.institutodaprostata.com/pt/blog/qual-e-a-funcao-da-prostata-na-saude-do-homem-e-que-problemas-podem-afectar-este-orgao>.
23. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. Rev Urol. 2005;7 Suppl 9(Suppl 9):S3–14.
24. Chughtai B, Forde JC, Thomas DDM, Laor L, Hossack T, Woo HH, *et al*. Benign prostatic hyperplasia. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16031.
25. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res. 2008;20 Suppl 3:S11-18.
26. Foster CS. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Prostate Suppl. 2000;9:4–14.
27. 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.
28. Betmiga®/ Mirabegrom. European Medicines Agency (EMA). [14-07-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betmiga>.
29. Prostate Disease. Department of Urology - University of Virginia. [19-07-2023]. Disponível em: <https://med.virginia.edu/urology/for-patients-and-visitors/prostate-disease/>.
30. Prostate Problems. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/prostate-problems>.

31. Andriole GL. Prostatite. Manual MSD - Versão para Profissionais de Saúde; 2022. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-geniturin%C3%A1rios/doen%C3%A7a-prost%C3%A1tica-benigna/prostatite>.
32. Jiang J, Li J, Yunxia Z, Zhu H, Liu J, Pumill C. The Role of Prostatitis in Prostate Cancer: Meta-Analysis. PLoS One. 2013;8(12):e85179.
33. He H, Luo H, Xu H, Qian B, Zou X, Zhang G, *et al.* Preclinical models and evaluation criteria of prostatitis. Front Immunol. 2023;14:1183895.
34. Breser ML, Salazar FC, Rivero VE, Motrich RD. Immunological Mechanisms Underlying Chronic Pelvic Pain and Prostate Inflammation in Chronic Pelvic Pain Syndrome. Front Immunol. 2017;8:898.
35. Mizuno T, Hiramatsu I, Aoki Y, Shimoyama H, Nozaki T, Shirai M, *et al.* Relation between histological prostatitis and lower urinary tract symptoms and erectile function. Prostate Int. 2017;5(3):119–23.
36. Wagenlehner FME, van Till JWO, Magri V, Perletti G, Houbiers JGA, Weidner W, *et al.* National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) Symptom Evaluation in Multinational Cohorts of Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. Eur Urol. 2013;63(5):953–9.
37. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, *et al.* The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol. 1999;162(2):369–75.
38. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999;282(3):236–7.
39. Etienne M, Chavanet P, Sibert L, Michel F, Levesque H, Lorcerie B, *et al.* Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. BMC Infect Dis. 2008;8:12.

40. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology*. 1998;51(4):578–84.
41. Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):114–20.
42. Videčnik Zorman J, Matičič M, Jeverica S, Smrkolj T. Diagnosis and treatment of bacterial prostatitis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(2):25–9.
43. Bowen DK, Dielubanza E, Schaeffer AJ. Chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1802.
44. Abdollahi A, Etemadian M, Shoar S, Nozarian Z. Is Helicobacter pylori Infection a Risk Factor for Prostatitis? A Case-Control Study in a Referring Tertiary Care Center. *Iran J Pathol*. 2016;11(4):323–7.
45. Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, *et al*. Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:1064–76.
46. Stamatiou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investig Clin Urol*. 2017;58(4):271–80.
47. Chen Y, Li J, Hu Y, Zhang H, Yang X, Jiang Y, *et al*. Multi-factors including Inflammatory/Immune, Hormones, Tumor-related Proteins and Nutrition associated with Chronic Prostatitis NIH IIIa+b and IV based on FAMHES project. *Sci Rep*. 2017;7(1):9143.
48. Pirola GM, Puliatti S, Bocchialini T, Martorana E, Micali S, Bianchi G. Efficacy of pollen extract in association with group B vitamins for pain relief in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A survey of urologists' knowledge about its clinical application. *Arch Ital Urol Androl*. 2017;89(1):22–5.
49. Prostate Cancer - Symptoms. N National Health Service - United Kingdom; 2018. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/prostate-cancer/symptoms/>.

50. Prostate cancer signs and symptoms. Prostate Cancer UK. [19-07-2023]. Disponível em: <https://prostatecanceruk.org/prostate-information-and-support/risk-and-symptoms/prostate-cancer-signs-and-symptoms/>.
51. What Are the Symptoms of Prostate Cancer? Centers for Disease Control and Prevention; 2023. [19-07-2023]. Disponível em: https://www.cdc.gov/cancer/prostate/basic_info/symptoms.htm.
52. Cancro da Próstata. CUF. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/cancro-da-prostata>.
53. Cancro da próstata: sintomas, prevenção e diagnóstico. Médis. [19-07-2023]. Disponível em: <http://www.medis.pt/mais-medis/cancro/cancro-da-prostata-sinais-de-alerta-prevencao-e-diagnostico/>.
54. Sintomas - Cancro da Próstata. Liga Portuguesa Contra o Cancro. [19-07-2023]. Disponível em: <http://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-prostata-sintomas/>.
55. Symptoms of metastatic prostate cancer. Cancer Research UK. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/metastatic-cancer/symptoms>.
56. Advanced prostate cancer. Cancer Research UK. [19-07-2023]. Disponível em: <https://prostatecanceruk.org/prostate-information-and-support/just-diagnosed/advanced-prostate-cancer/>.
57. Advanced prostate cancer. Macmillan Cancer Support. [19-07-2023]. Disponível em: <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/prostate-cancer/advanced-prostate-cancer>.
58. McHugh J, Saunders EJ, Dadaev T, McGrowder E, Bancroft E, Kote-Jarai Z, *et al*. Prostate cancer risk in men of differing genetic ancestry and approaches to disease screening and management in these groups. *Br J Cancer*. 2022;126(10):1366–73.
59. Vietri MT, D’Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, *et al*. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3753.
60. Leslie SW, Soon-Sutton TL, I AR, Sajjad H, Siref LE. Prostate Cancer. StatPearls Publishing; 2023. [19-07-2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550/>.

61. Welén K, Damber JE. Androgens, aging, and prostate health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(6):1221–31.
62. Oczkowski M, Dziendzikowska K, Pasternak-Winiarska A, Włodarek D, Gromadzka-Ostrowska J. Dietary Factors and Prostate Cancer Development, Progression, and Reduction. *Nutrients.* 2021;13(2):496.
63. Williams IS, McVey A, Perera S, O'Brien JS, Kostos L, Chen K, *et al.* Modern paradigms for prostate cancer detection and management. *Med J Aust.* 2022;217(8):424–33.
64. David MK, Leslie SW. Prostate Specific Antigen. StatPearls Publishing; 2023. [19-07-2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557495/>.
65. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol.* 1996;155(4):1336–9.
66. Chang SL, Harshman LC, Presti JC. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3951–7.
67. Medical Animations, Medical Illustrations. Nucleus Catalog. [19-07-2023]. Disponível em: <https://catalog.nucleusmedicalmedia.com/>.
68. Jain MA, Leslie SW, Sapra A. Prostate Cancer Screening. StatPearls Publishing; 2023. [20-07-2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556081/>.
69. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, *et al.* Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 2018;16(2):149–54.
70. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2018;35(9):1285–94.
71. Patient Resources. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). [20-07-2023]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources>.

72. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14257.
73. National Health Commission of the People's Republic of China. National guidelines for diagnosis and treatment of prostate cancer 2022 in China (English version). *Chin J Cancer Res.* 2022;34(3):270–88.
74. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, *et al.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244–52.
75. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and prostate cancer screening. *Med Care.* 2013;51(4):295–300.
76. Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol.* 2017;14(1):26–37.
77. Chin YF, Lynn N. Systematic Review of Focal and Salvage Cryotherapy for Prostate Cancer. *Cureus.* 14(6):e26400.
78. Genitourinary Cancers. European Society for Medical Oncology (ESMO). [19-08-2023]. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/genitourinary-cancers/prostate-cancer>.
79. Bandini M, Pompe RS, Marchioni M, Tian Z, Gandaglia G, Fossati N, *et al.* Radical prostatectomy or radiotherapy reduce prostate cancer mortality in elderly patients: a population-based propensity score adjusted analysis. *World J Urol.* 2018;36(1):7-13.
80. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(3):1313–20.
81. Ceder Y, Bjartell A, Culig Z, Rubin MA, Tomlins S, Visakorpi T. The Molecular Evolution of Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus.* 2016;2(5):506-13.

82. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, *et al.* Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015;67(5):825–36.
83. Okoye E, Saikali SW. Orchiectomy. StatPearls Publishing; 2023. [14-08-2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562336/>.
84. van Poppel H, Nilsson S. Testosterone surge: rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? *Urology.* 2008;71(6):1001–6.
85. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenuk L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules.* 2022;27(17):5730.
86. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, *et al.* Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2187–96.
87. Koike H, Morikawa Y, Matsui H, Shibata Y, Ito K, Suzuki K. Chlormadinone acetate is effective for hot flush during androgen deprivation therapy. *Prostate Int.* 2013;1(3):113–6.
88. Johnson DB, Sonthalia S. Flutamide. StatPearls Publishing; 2023. [14-08-2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482215/>.
89. Ong S, O'Brien J, Medhurst E, Lawrentschuk N, Murphy D, Azad A. Current treatment options for newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer—a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2021;10(10):3918–30.
90. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, *et al.* Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983–92.
91. Fendler WP, Weber M, Iravani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, *et al.* Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(24):7448–54.

92. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, *et al.* Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465–74.
93. Provenge[®], células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GMCSF (sipuleucel-T). London: European Medicines Agency (EMA); 2013.
94. Stein MN, Patel N, Bershadskiy A, Sokoloff A, Singer EA. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl.* 2014;16(3):387–400.
95. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, *et al.* Rucaparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3763–72.
96. Resumo das Características do Medicamento Pluvicto[®], Lutécio (177Lu) vipivotido tetraxetano. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2021.
97. Galasko CS. Mechanisms of bone destruction in the development of skeletal metastases. *Nature.* 1976;263(5577):507–8.
98. Yamada Y, Beltran H. The Treatment Landscape of Metastatic Prostate Cancer. *Cancer Lett.* 2021;519:20–9.
99. Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Commun (Lond).* 2019;39:76.
100. Tucci M, Caffo O, Buttigliero C, Cavaliere C, D’aniello C, Di Maio M, *et al.* Therapeutic options for first-line metastatic castration-resistant prostate cancer: Suggestions for clinical practise in the CHAARTED and LATITUDE era. *Cancer Treat Rev.* 2019;74:35–42.
101. Quinn Z, Leiby B, Sonpavde G, Choudhury AD, Sweeney C, Einstein D, *et al.* Phase I Study of Niraparib in Combination with Radium-223 for the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;29(1):50–9.
102. Mehra N, Fizazi K, de Bono JS, Barthélémy P, Dorff T, Stirling A, *et al.* Talazoparib, a Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitor, for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and DNA Damage Response Alterations: TALAPRO-1 Safety Analyses. *Oncologist.* 2022;27(10):e783–95.

103. De La Cerda J, Dunshee C, Gervasi L, Sieber P, Belkoff L, Tutrone R, *et al.* A Phase I Clinical Trial Evaluating the Safety and Dosing of Relugolix with Novel Hormonal Therapy for the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Target Oncol.* 2023;18(3):383–90.
104. Silva AFM. Uso off-label de medicamentos: Um tema controverso. Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas Faro: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve; 2018.
105. Ahn HK, Lee YH, Koo KC. Current Status and Application of Metformin for Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8540.
106. Hafeez BB, Ganju A, Sikander M, Kashyap VK, Hafeez ZB, Chauhan N, *et al.* Ormeloxifene suppresses prostate tumor growth and metastatic phenotypes via inhibition of oncogenic β -catenin signaling and EMT progression. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(10):2267–80.
107. DrugBank Online. [20-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/>.
108. Ma Z, Zhang W, Dong B, Xin Z, Ji Y, Su R, *et al.* Docetaxel remodels prostate cancer immune microenvironment and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Theranostics.* 2022;12(11):4965–79.
109. Nader R, El Amm J, Aragon-Ching JB. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018;20(3):221–9.
110. Scott LJ. Abiraterone Acetate: A Review in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs.* 2017;77(14):1565–76.
111. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, *et al.* Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352–60.
112. James ND, Spears MR, Sydes MR. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1696–7.
113. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, *et al.* Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:88–101.

114. Alex AB, Pal SK, Agarwal N. CYP17 inhibitors in prostate cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(4):267–75.
115. Sumanasuriya S, De Bono J. Treatment of Advanced Prostate Cancer-A Review of Current Therapies and Future Promise. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(6):a030635.
116. Schepisi G, Farolfi A, Conteduca V, Martignano F, De Lisi D, Ravaglia G, *et al*. Immunotherapy for Prostate Cancer: Where We Are Headed. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2627.
117. Nevedomskaya E, Baumgart SJ, Haendler B. Recent Advances in Prostate Cancer Treatment and Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1359.
118. Moreira RB, Debiasi M, Francini E, Nuzzo PV, Velasco GD, Maluf FC, *et al*. Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(48):84572–8.
119. Zhu J, Liao R, Su C, Liang D, Wu J, Qiu K, *et al*. Toxicity profile characteristics of novel androgen-deprivation therapy agents in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(2):193–8.
120. As vacinas contra o cancro são promissoras. Saiba como funcionam. National Geographic Portugal; 2023. [20-07-2023]. Disponível em: https://www.nationalgeographic.pt/ciencia/as-vacinas-contra-o-cancro-sao-promissoras-saiba-como-funcionam_3596.
121. Patuleia IIF. O Papel do Farmacêutico em Oncologia. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2017.
122. Hung M, Mustafa A. Cancer care - A handbook for pharmacists. The Netherlands: International Pharmaceutical Federation (FIP); 2022.