



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Serenoa repens na Hiperplasia Benigna da Próstata

Daniel Silva Barbosa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Serenoa repens na Hiperplasia Benigna da Próstata

Daniel Silva Barbosa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

2024

Serenoa repens na Hiperplasia Benigna da Próstata

Declaração de autoria de trabalho

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

[Assinatura do aluno]

Copyright© 2024 Daniel Silva Barbosa

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

A realização desta dissertação marca o fim de um capítulo importante do meu percurso académico, e não poderia deixar de expressar a minha gratidão a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a sua concretização.

Agradeço, em primeiro lugar, à minha orientadora, Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel, pelo apoio, orientação valiosa e pela partilha do seu conhecimento. A sua orientação foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho, e a sua confiança no meu potencial motivou-me a superar desafios e a procurar sempre mais conhecimento.

Aos meus colegas de curso e amigos, foi um prazer ter-vos conhecido e crescer ao vosso lado durante estes “curtos” 5 anos. Quando disseram que iria passar fugir, nunca pensei que fosse assim tão rápido. Um especial obrigado à Chica, à Xana e à Patrícia pela vossa companhia e pelas memórias que foram criadas durante estes 5 anos. Sem vocês, isto não teria sido a mesma coisa. A vossa companhia, apoio e boas risadas fizeram toda a diferença, e por isso, sou profundamente grato.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo vosso apoio incondicional e carinho. Sem o vosso amor, paciência e carinho, este percurso não seria o mesmo.

À farmácia Amoreira, um obrigado pela oportunidade de aprendizado e pelo ambiente acolhedor. A experiência e o apoio que recebi durante o meu estágio foram fundamentais para o meu crescimento profissional e pessoal.

E, por último, à Universidade do Algarve, pelo privilégio de vivenciar o espírito académico, e a todos os professores do curso pela paciência e dedicação que tiveram para partilhar o seu conhecimento e experiência.

Resumo

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) constitui uma das condições urológicas mais comuns em homens de idade avançada, caracterizada pela proliferação de células estromais e epiteliais na zona de transição da próstata. Esta proliferação causa sintomas do trato urinário inferior, afetando negativamente a função sexual e na qualidade de vida. Embora a etiologia da HBP não seja totalmente compreendida, fatores como o aumento da dihidrotestosterona, inflamação, estrogénios, fatores genéticos, insulina e fatores de crescimento do tipo insulina estão implicados. A terapêutica da HBP visa reduzir a sintomatologia, melhorar a qualidade de vida do homem e prevenir o aparecimento de complicações. As opções terapêuticas variam de alterações comportamentais e no estilo de vida a tratamentos farmacológicos, incluindo antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1 , inibidores da 5α -redutase, inibidores da fosfodiesterase-5, antagonistas dos recetores muscarínicos e agonistas beta-3. Em casos mais graves, poderá ser necessária intervenção cirúrgica. No entanto, estas terapias estão frequentemente associadas a efeitos adversos relacionados com a função sexual, especialmente em terapias combinadas, o que prejudica a sua adesão. *Serenoa repens* tem emergido como uma alternativa terapêutica eficaz e segura. Segundo estudos, o extrato de *Serenoa repens* tem demonstrado alguns benefícios na redução dos sintomas urinários, graças às suas propriedades anti-androgénicas, anti-inflamatórias, anti-proliferativas e pro-apoptóticas, contribuindo para o alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Em comparação com os tratamentos convencionais, *Serenoa repens* demonstrou uma eficácia clínica semelhante e está associada a uma menor incidência de efeitos adversos, principalmente na função sexual, favorecendo a adesão à terapêutica. Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, mas geralmente são classificados como leves, autolimitados e reversíveis. Assim, *Serenoa repens* surge como uma alternativa promissora no tratamento da HBP, particularmente em situações quando outras opções terapêuticas são limitadas ou apresentam efeitos adversos significativos e desconfortáveis para os pacientes.

Palavras-chave: Eficácia clínica; Fitoterapia; Hiperplasia benigna da próstata; Próstata; *Serenoa repens*; Sintomas do trato urinário inferior.

Abstract

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common urological conditions in older men, characterized by the proliferation of stromal and epithelial cells in the transition zone of the prostate. This proliferation causes lower urinary tract symptoms, which negatively affects sexual function and quality of life. Although the etiology of BPH is not fully understood, factors such as increased dihydrotestosterone, inflammation, estrogens, genetic factor, insulin, and insulin-like growth factors may be implicated. The treatment of BPH aims to reduce symptoms, improve the man's quality of life, and prevent future complications. Therapeutic options range from behavioral and lifestyle modifications to pharmacological treatments, including α 1-adrenergic receptor antagonists, 5-alpha-reductase inhibitors, phosphodiesterase-5 inhibitors, muscarinic receptor antagonists, and beta-3 agonists. In more severe cases, surgical interventions may be necessary. However, these therapies are often associated with adverse effects related to sexual functions, especially in combinations therapies, which hampers adherence to the pharmacological treatment. *Serenoa repens* has emerged as an effective and safe therapeutic alternative for BPH. According to several studies, *Serenoa repens* extract has shown significant benefits in reducing urinary symptoms, thanks to its anti-androgenic, anti-inflammatory, anti-proliferative, and pro-apoptotic properties, which contribute to symptom relief and improved patient quality of life. Compared to conventional treatments, *Serenoa repens* has demonstrated similar clinical efficacy and is associated with a lower incidence of adverse effects, particularly regarding sexual function, which favors adherence to therapy. The most common side effects are gastrointestinal but are generally classified as mild, self-limiting and reversible. Thus, *Serenoa repens* appears as a promising alternative therapy in the treatment of BPH, particularly in situations where other therapeutic options are limited or present significant and uncomfortable adverse reactions for patients.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia; Clinical efficacy; Lower urinary tract symptoms; Phytotherapy; Prostate; *Serenoa repens*.

Índice

Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice.....	vii
Índice de figuras.....	ix
Índice de quadros.....	xi
Lista de abreviaturas e acrónimos.....	xii
1. Introdução	1
2. Anatomia da próstata	2
3. Hiperplasia benigna da próstata	7
3.1. Epidemiologia da doença	14
3.2. Fisiopatologia	17
3.2.1 Fatores genéticos e hereditários.....	17
3.2.2 Androgénios	18
3.2.3 Estrogénios	23
3.2.4 Fator de crescimento do tipo insulina 1 e insulina	25
3.2.5 Inflamação.....	28
3.3. Diagnóstico	31
3.3.1 Historial médico	31
3.3.2 Índice Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS)	32
3.3.3 Exame físico.....	33
3.3.4 Análise de urina.....	34
3.3.5 Antígeno específico da próstata	35
3.4. Tratamento e vigilância ativa	36
3.4.1 Tratamento farmacológico	38
3.4.1.1 Antagonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$	38
3.4.1.2 Inibidores da 5α -redutase.....	40
3.4.1.3 Inibidores da fosfodiesterase tipo 5	42
3.4.1.4 Antagonistas dos recetores muscarínicos.....	43
3.4.1.5 Agonistas dos recetores adrenérgicos $\beta 3$	44
3.4.2 Tratamento cirúrgico.....	45
4. <i>Serenoa repens</i>	46
4.1 Descrição botânica e características da planta	47
4.2 Extratos e técnicas de extração.....	50
4.3 História de uso da planta	52
4.4 Propriedades farmacológicas.....	53
4.4.1 Efeitos anti-androgénicos.....	53
4.4.2 Efeitos anti-inflamatórios.....	56
4.4.3 Efeitos pro-apoptóticos e anti-proliferativos	60
4.5 Propriedades farmacocinéticas	62
4.6 Eficácia clínica sobre a Hiperplasia Benigna da Próstata	63

4.7 Segurança e tolerabilidade.....	69
5. Conclusão	72
6. Referências bibliográficas	74

Índice de figuras

Figura 2.1. Localização anatômica da próstata humana. Adaptado de (15).	3
Figura 2.2. Diagrama esquemático representando a estrutura do seio urogenital de um recém-nascido do sexo masculino (A) que, após o seu desenvolvimento, origina a próstata adulta humana (B). Adaptado de (16).	4
Figura 2.3. Representação das zonas anatômicas da próstata: zona central, periférica e de transição; e a região fibromuscular anterior. Na imagem ao lado, estão apresentadas imagens histológicas de uma próstata normal e de uma próstata com hiperplasia benigna (HBP). Adaptado de (22).	5
Figura 2.4. Tipos de células epiteliais presentes no epitélio glandular da próstata humana, nomeadamente as células basais (setas pretas) e as células luminais (setas vermelhas). Adaptado de (14).	7
Figura 3.1. Causas do aparecimento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) em homens. Adaptado de (2,30).	10
Figura 3.2. Comparação entre uma próstata normal e uma próstata com HBP. A próstata normal não bloqueia o fluxo urinário da bexiga, enquanto uma próstata com HBP pressiona a bexiga e a uretra, bloqueando conseqüentemente o fluxo de urina. Adaptado de (34).	12
Figura 3.3. A imagem axial ponderada em T2 (a) de um indivíduo com HBP mostra um nódulo predominantemente hiperintenso (seta branca) na zona de transição esquerda. A imagem histológica deste nódulo (b) é compatível com um nódulo de HBP do tipo misto, consistindo principalmente de componentes glandulares (seta preta). Adaptado de (35).	13
Figura 3.4. A imagem axial em T2 (a) mostra uma área hipo-intensa (seta branca) na zona de transição esquerda e áreas predominantemente hiperintensas bilaterais (pontas de setas brancas). Na imagem histológica (b), a área hipo-intensa é compatível com um nódulo estromal de HBP (seta preta), e as áreas hiperintensas bilaterais são compatíveis com nódulos de HBP tipo misto, consistindo principalmente de componentes glandulares (pontas de setas pretas). Adaptado de (35).	13
Figura 3.5. Dados relativos à estimativa da prevalência ajustada à idade da hiperplasia benigna da próstata, a nível mundial, em 2019. Adaptado de (6).	16
Figura 3.6. Distribuição global, por faixa etária, da prevalência da hiperplasia benigna da próstata (HBP) em 2019. As barras representam o número de casos prevalentes, a linha vermelha representa a prevalência específica por idade por cada 100 000 homens, a área sombreada e as barras de erro representam os intervalos de incerteza a 95%. Adaptado de (6).	17
Figura 3.7. Diagrama esquemático do eixo hipotálamo-hipófise testicular e o seu efeito na biossíntese de androgénios. ER- recetor de estrogénios. Adaptado de (41).	19
Figura 3.8. Reação de conversão da testosterona em 5 α -dihidrotestosterona. NADPH- Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina; H ⁺ - ião de hidrogénio; NADP ⁺ - forma oxidada de NADPH. Adaptado de (45).	20
Figura 3.9. Ilustração da via de sinalização do recetor de androgénio (AR). SHBG- Globulina ligadora de hormonas sexuais; DHT- Dihidrotestosterona; HSP- Proteína choque térmico; P- Grupo fosfato; ARA70- Proteína Associada ao Recetor de Androgénio 70; GTA- Agente de Transferência de Genes. Adaptado de (49).	22
Figura 3.10. Mecanismo endócrino dos efeitos do eixo somatotrófico na hiperplasia benigna da próstata. O IGF1 e IGF2 (fator de crescimento do tipo insulina 1 e 2) são produzidos no fígado sob o controlo da ligação da GH (hormona de crescimento) ao seu recetor (GHR) e circulam até à próstata. Na diabetes, os níveis de IGF1/2 e insulina secretados estão aumentados e ligam-se respetivamente aos seus recetores (IGF1R- recetor do fator de crescimento do tipo insulina 1 e IR- recetor de insulina), que se encontram altamente	

expressos na superfície das células epiteliais da próstata, regulando as IGFbps (proteínas ligadores de fator de crescimento do tipo insulina). Esta ligação promove posteriormente a proliferação das células epiteliais, contribuindo para o desenvolvimento de hiperplasia benigna da próstata (HBP). AR- Recetor de androgénio. Adaptado de (55).	28
Figura 3.11. Esquema ilustrativo do ciclo “vicioso” da inflamação e o seu papel no desenvolvimento da HBP. Adaptado de (38).	30
Figura 3.12. Ilustração do exame do toque retal. Adaptado de (69).	34
Figura 4.1. <i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small, parte aérea, flores, frutos e inflorescências. Adaptado de (102-104).....	47
Figura 4.2. Regeneração vegetativa de <i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small após um incêndio. Adaptado de (101).	49
Figura 4.3. Estruturas químicas de alguns dos principais constituintes do extrato de <i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small, nomeadamente o ácido láurico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido oleico e beta-sitosterol. Adaptado de (107-111).....	51
Figura 4.4. Esquema ilustrativo da biossíntese de eicosanóides através do ácido araquidónico. O ácido araquidónico pode ser convertido em leucotrienos (LT) e prostaglandinas (PGD ₂ , PGE ₂ e PGF _{2a}) através das enzimas 5-lipoxigenase e cicloxigenase 1 e 2 (COX-1 e COX-2), respetivamente. A prostaglandina H ₂ (PGH ₂), pela ação da enzima tromboxano sintetase, pode ser posteriormente convertida em tromboxanos A ₂ e B ₂ (TXA ₂ e TXB ₂), ou em prostaciclina (PGI ₂) através da enzima prostaciclina sintetase. 12-HETE: ácido 12-hidroxi-eicosatetraenóico; PAF: Fator de ativação de plaquetas (do inglês Platelet-activating Factor). Adaptado de (125).	57

Índice de quadros

Quadro 3.1. Classificação dos sintomas do trato urinário inferior (STUI).....	9
--	---

Lista de abreviaturas e acrónimos

5-AR – 5 α -redutase

5-ARI – Inibidor da 5 α -redutase

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

AP-1 – Fator de transcrição ativador 1

AR – Recetor de androgénio

ARES – Elementos de Resposta a Androgénios

bFGF – Fator de crescimento fibroblástico básico

BOO – Obstrução do fluxo da bexiga

BPE – Aumento benigno da próstata

BPO – Obstrução benigna da próstata

CK – Citoqueratina

cm³ – centímetro cúbico

Cmáx – Concentração plasmática máxima

CO₂ – Dióxido de carbono

COX – Cicloxigenase

DHT – Dihidrotestosterona

E1 – Estrona

E2 – Estradiol

E3 – Estriol

EAU – Associação Europeia de Urologia

EC₅₀ – Concentração efetiva necessária para alcançar 50% do efeito máximo

EGF – Fator de crescimento epidérmico

ER – Recetor de estrogénio

ER α – Recetor de estrogénio tipo alfa

ER β – Recetor de estrogénio tipo beta

EUA – Estados Unidos da América

FGF-2 – Fator de Crescimento Fibroblástico 2

FSH – Hormona folículo estimulante

GDP – guanosina difosfato

GH – Hormona de crescimento

GMPc – Guanosina monofosfato cíclico

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas
GTP – guanosina trifosfato
HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata
HSP – Proteína choque térmico
IC₅₀ – Concentração inibitória necessária para reduzir 50% da atividade enzimática ou resposta biológica
IFIS – Síndrome de Íris Flácida Intra-operatória
IFN- γ – Interferão gama
IGF1 – Fator de crescimento do tipo insulina 1
IGF2 – Fator de crescimento do tipo insulina 2
IGF1R – Recetor do fator de crescimento do tipo insulina 1
IGF2R – Recetor do fator de crescimento do tipo insulina 2
IGFBP – Proteína ligadora do fator de crescimento do tipo insulina
IL – Interleucina
INR - Rácio normalizado internacional
iPDE5 – Inibidor da fosfodiesterase tipo 5
IPSS – Índice Internacional de Sintomas Prostáticos
IR – Recetor de insulina
kDa – Quilodalton
L – Litro
LH – Hormona luteinizante
LHR – Recetor da hormona luteinizante
LOX – Lipoxigenase
LT – Leucotrieno
mARN – Ácido ribonucleico mensageiro
mg – miligrama
mg/L – miligrama por litro
mg.h/L – miligrama por hora por litro
mL – mililitro
mL/s – mililitro por segundo
mm/Hg – milímetro de mercúrio
NAD – Nicotinamida adenina trifosfato
ng/mL – nanograma por mililitro
nmol/L – nanomole por mililitro

OR – Odds Ratio
PAP – fosfatase ácida prostática
PARP – poli (adenosina difosfato-ribose) polimerase
PG – Prostaglandina
PI3K – Fosfoinosítídeo-3-cinase
PKP – Proteína cinase B
PSA – Antígeno específico da próstata
PSAD – Densidade do antígeno específico da próstata
PVR – Volume residual pós-miccional
Q_{máx} – Fluxo urinário máximo
RALP – prostatectomia radical laparoscópica assistida por robô
RCM – Resumo das Características do Medicamento
RM – Ressonância magnética
RTUP – Ressecção transuretral da próstata
SHBG – Globulina ligadora de hormonas sexuais
SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único
SNS – Sistema nervoso central
SP-1 – Fator de transcrição específico 1
S. repens – *Serenoa repens*
STUI – Sintomas do trato urinário inferior
SUG – Seio Urogenital
TGF β – Fator de Crescimento Transformador beta
TR – Toque retal
TX – Tromboxano
US – Ultrassonografia

1. Introdução

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma das doenças mais frequentes entre os homens em idade adulta (1,2). Esta condição patológica consiste em um diagnóstico histológico que descreve o crescimento não-maligno ou hiperplasia dos tecidos glandulares e/ou musculares lisos da próstata (1,3). O desenvolvimento da HBP é caracterizado pela proliferação de células estromais e epiteliais na zona transição da próstata, que rodeia a uretra, levando à sua compressão e ao posterior desenvolvimento da obstrução do fluxo urinário da bexiga, que pode resultar em manifestações clínicas de sintomas do trato urinário inferior (STUI), retenção urinária ou infecções devido ao esvaziamento incompleto da bexiga (1).

Os STUI podem ser classificados em três categorias, nomeadamente em sintomas obstrutivos ou de esvaziamento, sintomas irritativos ou de armazenamento e sintomas pós-miccionais. Estes sintomas estão geralmente associados à obstrução do fluxo urinário como resultado da obstrução benigna da próstata, sendo causada pelo aumento benigno da próstata consequente da condição histológica hiperplasia benigna da próstata (4,5). No entanto, um diagnóstico preciso depende da exclusão de outras etiologias, tanto de origem urológica como não urológica, como por exemplo cancro da próstata, disfunção da bexiga e infecções do trato urinário (4,5).

A prevalência da HBP aumenta com a idade, constituindo este o principal fator de risco, visto que afeta cerca de 50% dos homens com idades superiores a 50 anos e até 90% dos homens com mais de 80 anos, porém, também poderão estar implicados outros fatores como o estado hormonal, pré-disposição genética, distúrbios metabólicos, obesidade e diabetes mellitus (6).

O tratamento da HBP visa reduzir a sintomatologia, melhorar a qualidade de vida do homem e prevenir o aparecimento de complicações (7). Atualmente, existem diversas opções de acordo com a gravidade dos sintomas. A primeira linha de tratamento consiste em alterações do comportamento e estilo de vida, seguida da terapêutica farmacológica, onde se incluem os bloqueadores alfaadrenérgicos, os inibidores da 5α -redutase (5-ARI), os inibidores da fosfodiesterase-5, os antagonistas dos recetores muscarínicos e os agonistas β -3, e em casos mais graves e/ou refratários poderá ser necessária intervenção cirúrgica (8). Estas opções poderão ser utilizadas em monoterapia ou em terapia combinada, com o intuito de retirar uma maior vantagem dos seus mecanismos de ação distintos.

Contudo, devido aos potenciais efeitos adversos dos tratamentos convencionais, tem vindo a aumentar um interesse por tratamentos alternativos, como a fitoterapia, que se baseia na utilização de substâncias naturais para o alívio dos sintomas urinários associados à HBP.

Entre os produtos naturais existentes, destaca-se os extratos de *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, uma palmeira nativa do sudeste dos Estados Unidos da América, obtidos a partir do fruto seco e maduro desta planta (9,10). Estes extratos contêm componentes bioativos, como fitosteróis e ácidos gordos, que exercem efeitos anti-androgénicos, anti-inflamatórios e atividade pro-apoptótica e anti-proliferativa (9). Existem três tipos de extratos de *S. repens*, nomeadamente o extrato em hexano, etanólico e o extrato obtido por extração com dióxido de carbono supercrítico, cada um apresentando uma composição fitoquímica diferente (11). No entanto, o extrato em hexano de *S. repens* é o único aprovado para o tratamento da HBP, devido à sua eficácia clínica comprovada (9). Vários estudos *in vitro* e clínicos têm sugerido que os extratos desta espécie vegetal podem exercer efeitos benéficos na redução dos sintomas da HBP, melhorando o fluxo urinário (12).

Além disso, a Associação Europeia de Urologia recomenda o extrato em hexano de *S. repens* como uma opção de tratamento para homens com STUI que pretendem evitar potenciais efeitos adversos da terapêutica convencional, especialmente aqueles relacionados com a função sexual. Este extrato demonstrou ser geralmente bem tolerado, constituindo uma alternativa eficaz para o tratamento sintomático da HBP (12).

2. Anatomia da próstata

A próstata é a maior glândula acessória do sistema reprodutor masculino e apresenta uma forma de pirâmide. Ela está localizada posteriormente à porção inferior da sínfise púbica, anterior ao reto e inferiormente à bexiga envolvendo a porção proximal da uretra, no compartimento subperitoneal entre o diafragma pélvico e a cavidade peritoneal. Na base da próstata estão localizados, bilateralmente, as vesículas seminais (13,14).

De um modo geral, a próstata é um órgão extremamente bem innervado, recebendo tanto inervação parassimpática, por via dos nervos hipogástricos e pélvicos, como inervação simpática, por via ganglionar hipogástrica periférica. Estes nervos são crucialmente importantes na regulação da fisiologia, morfologia e maturação do crescimento glandular (13). A Figura 2.1. representa a localização anatómica da próstata.

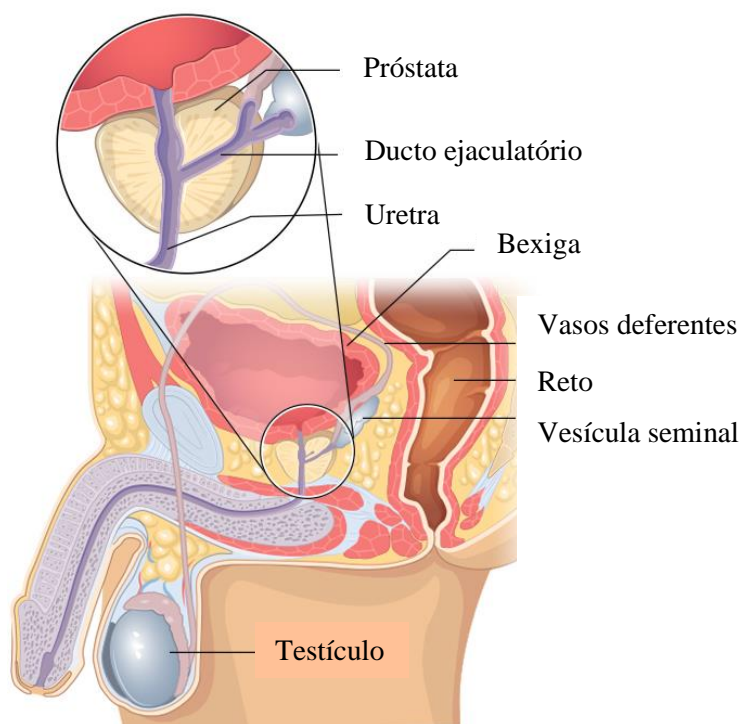


Figura 2.1. Localização anatômica da próstata humana. Adaptado de (15).

A próstata começa a desenvolver-se tarde na embriogênese, a partir do seio urogenital (SUG) e termina a sua maturação na puberdade (16). No entanto, para que este processo ocorra de forma normal, é necessário a presença de 5α -di-hidrotestosterona (DHT), sendo esta molécula sintetizada através da testosterona fetal pela ação da enzima 5α -reductase (5-AR), localizada no seio urogenital assim como na genitália externa dos seres humanos (13).

A deficiência daquela enzima, irá provocar o desenvolvimento de uma próstata rudimentar ou indetetável, além de graves anomalias na genitália externa (13). A ação androgénica no mesênquima, tecido embrionário que circunda o epitélio do SUG, induz o crescimento da próstata por volta da 10^a semana de gestação (17). A partir da puberdade, a próstata irá sofrer alterações morfológicas completando a sua maturação, podendo atingir um peso médio de aproximadamente 20 gramas (g) por volta dos 25-30 anos de idade (13). A Figura 2.2. representa esquematicamente a estrutura do seio urogenital de um recém-nascido e a de um adulto.

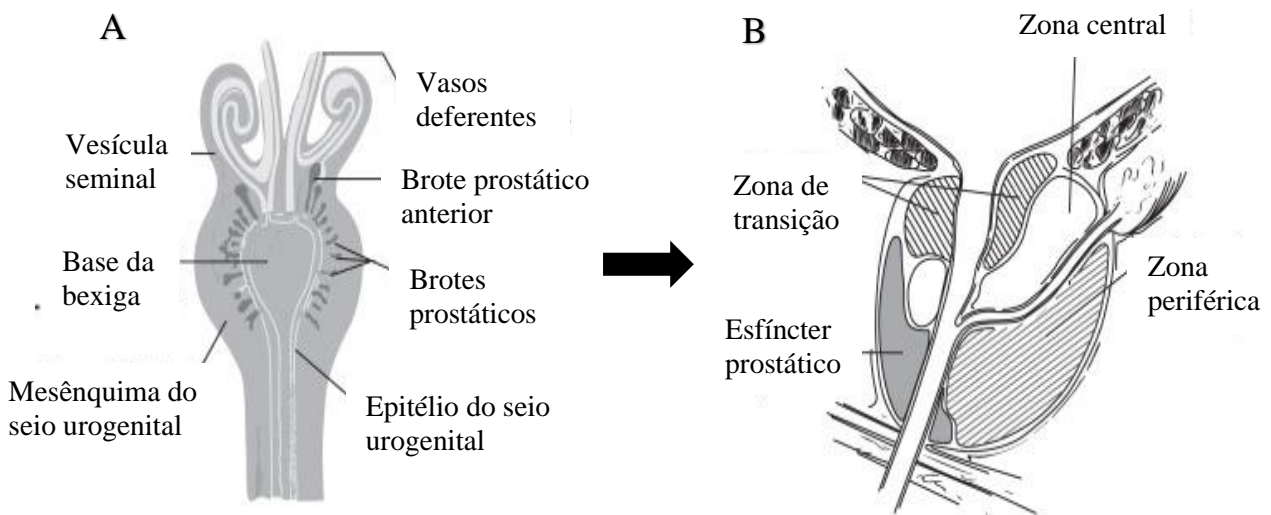


Figura 2.2. Diagrama esquemático representando a estrutura do seio urogenital de um recém-nascido do sexo masculino (A) que, após o seu desenvolvimento, origina a próstata adulta humana (B). Adaptado de (16).

A próstata é composta por três zonas glandulares: a zona central, zona periférica e zona de transição; e uma região não-glandular anterior composta por um estroma fibromuscular que fornece suporte estrutural (Figura 2.3.) (13,14,18).

A zona central está localizada na base da próstata entre a zona periférica e de transição, constituindo cerca de 25% do tecido glandular. Apresenta uma estrutura cônica que envolve os ductos ejaculatórios e se estreita até ao seu ápice no *verumontanum* ou colículo seminal, que corresponde ao ponto a partir do qual os ductos ejaculatório e prostático perfuram a parede posterior da uretra prostática (13). Esta zona anatómica apresenta uma baixa incidência para o desenvolvimento de doenças (14,19).

A zona periférica constitui cerca de 70% do tecido glandular, estendendo-se desde a base até ao ápice ao longo da superfície posterior e circunda a uretra distal, sendo a zona de maior dimensão comparativamente às outras. Nesta zona, o aparecimento e desenvolvimento de carcinomas, prostatites crônicas e atrofia pós-inflamatórias são relativamente mais comuns em relação às outras zonas (13).

A zona de transição constitui apenas 5% do tecido glandular e consiste em dois lóbulos pequenos de tecido glandular que envolvem a uretra prostática proximal, estando localizada imediatamente acima do *verumontanum*. Por volta dos 40 anos de idade, a zona de transição da próstata começa a crescer lentamente a uma taxa anual de 1,6%, aumentando essa taxa com o avanço da idade (20). Esta porção de tecido glandular é o local mais comum onde ocorre

hiperplasia benigna da próstata (HBP) (13), e na maioria dos homens de idade mais avançada esta zona encontra-se consideravelmente aumentada (14).

A região estromal fibromuscular anterior é caracterizada por ser desprovida de tecido glandular, sendo constituída, pelo contrário, por elementos fibrosos e musculares lisos. Cerca de metade da porção apical desta área é composta por uma quantidade significativa de músculo estriado que se funde com a glândula e o músculo do diafragma pélvico. À medida que se estende lateral e posteriormente, torna-se mais fina, formando uma estrutura semelhante a uma cápsula (13).

Embora o termo “cápsula” esteja presente na literatura atual, não existe um consenso sobre a presença de uma cápsula verdadeira (13). O termo correto para esta área, do ponto de vista histológico, seria “camada fibromuscular de músculo liso densamente compactado” ou “margem externa da próstata”. No entanto, do ponto visto cirúrgico, a margem externa definida da próstata, que é visível e claramente aparente na prostatectomia radical laparoscópica assistida por robô (RALP, do inglês *Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy*), assemelha-se a uma cápsula, e pode ser usada como referência cirúrgica para uma dissecação mais precisa. Posto isto, foi proposto o termo “pseudocápsula”, que tem em consideração tanto os aspetos histológicos quanto os cirúrgicos (21).

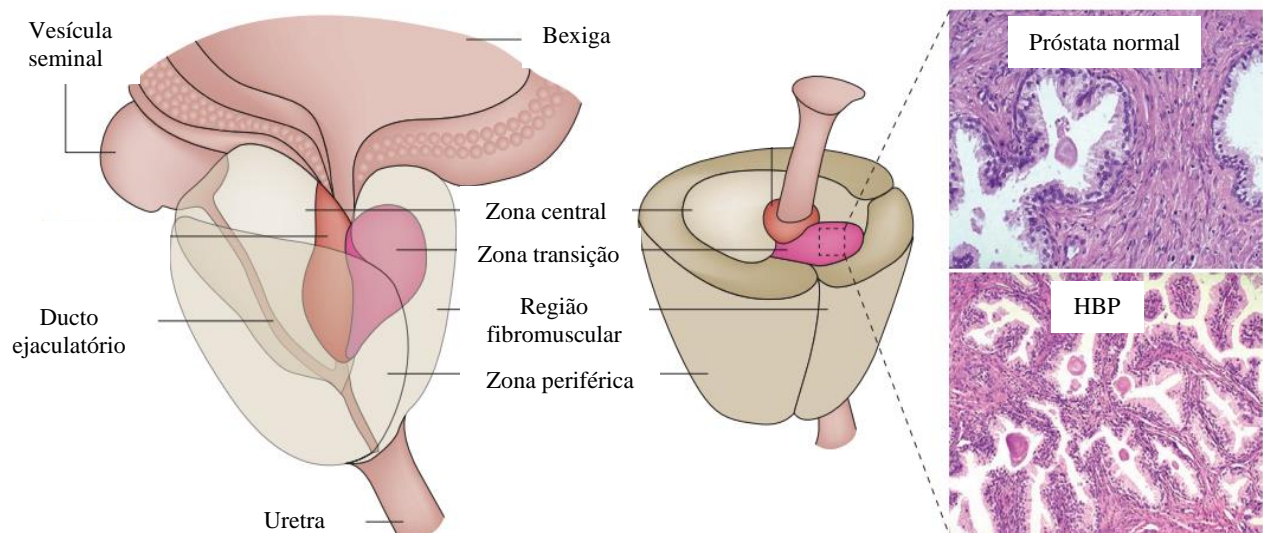


Figura 2.3. Representação das zonas anatómicas da próstata: zona central, periférica e de transição; e a região fibromuscular anterior. Na imagem ao lado, estão apresentadas imagens histológicas de uma próstata normal e de uma próstata com hiperplasia benigna (HBP).

Adaptado de (22).

Estas zonas anatómicas da próstata têm diferentes origens embrionárias e podem ser distinguidas através da sua aparência, funções biológicas e suscetibilidade para patologias. Aproximadamente 70% dos cancros da próstata derivam da zona periférica, que tem como origem o seio urogenital. Por outro lado, a zona central, originada a partir do ducto de Wolff, apresenta uma baixa incidência de cancro da próstata. A zona de transição, apesar de partilhar o mesmo local de origem embrionária que a zona periférica, apresenta uma percentagem de incidência de cancro inferior à zona periférica, cerca de 25% (13). Os tumores desenvolvidos na zona de transição apresentam um melhor prognóstico enquanto os tumores derivados da zona periférica tendem a ser mais agressivos, apresentando um pior prognóstico (23).

O epitélio glandular da próstata humana é composto por ácinos e ductos revestidos por três tipos de células: basais, luminais e neuroendócrinas (14,24,25). Os ácinos têm uma aparência do tipo ondulada a papilar na maioria dos casos, no entanto, a configuração papilar é notavelmente mais pronunciada na zona central (14).

As células basais encontram-se adjacentes à membrana basal e apresentam núcleos com aspeto oval e um citoplasma quase impercetível (14). A sua identificação é geralmente realizada por observação histológica de tecidos corados com hematoxilina e eosina. Contudo, são mais facilmente identificáveis por imuno-histoquímica, através da deteção de marcadores específicos como o fator de transcrição p63 (nuclear) e as citoqueratinas de elevado peso molecular (citoplasmáticas), nomeadamente as citoqueratinas 5 e 14 (14,24,25).

As células luminais (Figura 2.4.) são colunares, com citoplasma eosinofílico pálido e contêm núcleos redondos, que se encontram próximos à base da célula. Estas células são especializadas pela secreção de uma variedade de produtos para o lúmen celular, que contribuem para a formação do fluido seminal, sendo um destes produtos o antígeno específico da próstata (PSA, do inglês *Prostate-Specific Antigen*) (14). O epitélio luminal é definido pela expressão das citoqueratinas 8 e 18 (CK8 e CK18), e pela expressão de recetores de androgénio. (24,25).

As células neuroendócrinas constituem uma pequena população de células endócrinas-parácrinas localizadas na camada basal do tecido epitelial, e expressam marcadores neuroendócrinos como a cromogranina A e sinaptofisina, contudo estas células não expressam AR (25).

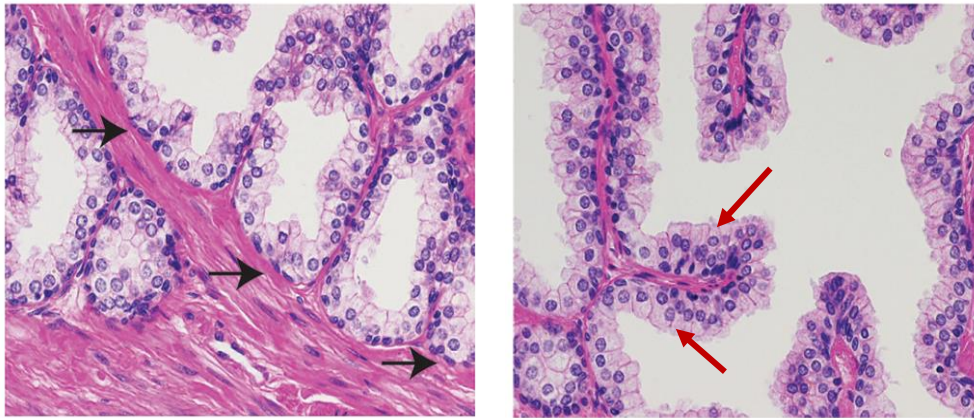


Figura 2.4. Tipos de células epiteliais presentes no epitélio glandular da próstata humana, nomeadamente as células basais (setas pretas) e as células luminiais (setas vermelhas). Adaptado de (14).

A função da próstata está relacionada com o tipo de tecido presente na sua composição, isto é, o tecido glandular e o fibromuscular. O tecido fibromuscular presta auxílio na compartimentação dos fluidos durante a micção e ejaculação. Durante o processo de micção, a musculatura da zona central da próstata contrai, impedindo que a urina entre nos ductos prostáticos, e durante a ejaculação, os músculos próximos do topo da próstata, localizados ao redor da base da bexiga, contraem-se de modo a evitar o refluxo do sémen para a bexiga (18). O tecido glandular contribui para a função reprodutora masculina através da sua contribuição significativa para a secreção do fluido seminal, um fluido alcalino que atua na proteção, transporte e nutrição dos espermatozoides, e neutraliza a acidez do ambiente vaginal permitindo uma maior durabilidade dos espermatozoides dentro da vagina, após a ejaculação. O fluido seminal apresenta na sua composição alguns iões, especialmente citrato e zinco, e proteínas tais como a fosfatase ácida prostática (PAP), β -microseminoproteína e o PSA. (18).

3. Hiperplasia benigna da próstata

A hiperplasia benigna da próstata consiste em um diagnóstico histológico que descreve o crescimento não-maligno ou hiperplasia dos tecidos glandulares e/ou musculares lisos da próstata, na zona de transição, sendo uma causa comum do aparecimento de sintomas do trato urinário inferior (STUI) em homens idosos (1,3).

Embora os termos “hiperplasia benigna da próstata” e “hipertrofia benigna da próstata” tenham sido utilizados indistintamente em algumas literaturas clínicas, esta patologia é

considerada um aumento benigno da próstata devido a hiperplasia (aumento do número de células) em vez de hipertrofia (aumento do tamanho das células) do tecido glandular e/ou estromal (18).

A HBP, também denominada por hiperplasia histológica, por si só não exige tratamento, no entanto pode levar a um aumento benigno da próstata (BPE, derivado do inglês *Benign Prostatic Enlargement*). O início do seu aumento é altamente variável, assim como a sua taxa de crescimento, e nem todos os homens diagnosticados com HBP poderão desenvolver qualquer evidência de BPE. A próstata, quando aumentada, pode eventualmente causar obstrução ao nível do colo da bexiga, que por sua vez é designado por obstrução prostática benigna (BPO, do inglês *Benign Prostatic Obstruction*) (26). Adicionalmente, a alteração no tamanho da próstata pode, progressivamente, conduzir a STUI por meio de 2 vias: componente estática e componente dinâmica. A componente estática é descrita como uma obstrução do fluxo da bexiga (BOO, do inglês *Bladder Outlet Obstruction*), devido ao tecido aumentado, enquanto a componente dinâmica é descrita pelo aumento da resistência dentro da glândula e do tônus muscular liso (26,27).

Sendo considerada uma condição ou diagnóstico patológico, a sua terminologia não deve ser confundida ou usada para a descrição de sintomas associados à HBP, nomeadamente os STUI (4). O aumento da glândula da próstata nem sempre é acompanhado por manifestações de STUI, tal como pacientes com queixas de STUI podem não demonstrar quaisquer sinais de aumento da próstata (4).

Os STUI podem ser divididos em três categorias (Quadro 3.1), nomeadamente em sintomas obstrutivos ou de esvaziamento, sintomas irritativos ou de armazenamento e sintomas pós-miccionais. Estes sintomas têm sido geralmente associados à obstrução do fluxo urinário (BOO) como resultado da obstrução benigna da próstata, sendo causada pelo aumento benigno da próstata (BPE) consequente da condição histológica hiperplasia benigna da próstata (HBP) (5).

Quadro 3.1. Classificação dos sintomas do trato urinário inferior (STUI).

Sintomas obstrutivos ou de esvaziamento	Sintomas irritativos ou de armazenamento	Sintomas pós-miccionais
Atraso no início da micção 1,4,28,29	Polaciúria ^{1,4,28,29}	Gotejamento pós-miccional ^{4,28}
Diminuição do calibre e da pressão da jato urinário 1,4,28,29	Noctúria ^{1,4,28,29}	
Micção intermitente e prolongada ^{1,4,28,29}	Urgência urinária ^{1,4,28,29}	Sensação de esvaziamento incompleto ^{14,28}
Retenção urinária ^{1,4,28,29}	Incontinência por urgência 1,4,28,29	

Embora os STUI, no geral, sejam empiricamente atribuídos à HBP, um diagnóstico preciso depende da exclusão de outras etiologias, tanto de origem urológica como não urológica, como o cancro da próstata, disfunção da bexiga, infeção e outras condições das quais se encontram sumarizadas na Figura 3.1 (4,5).

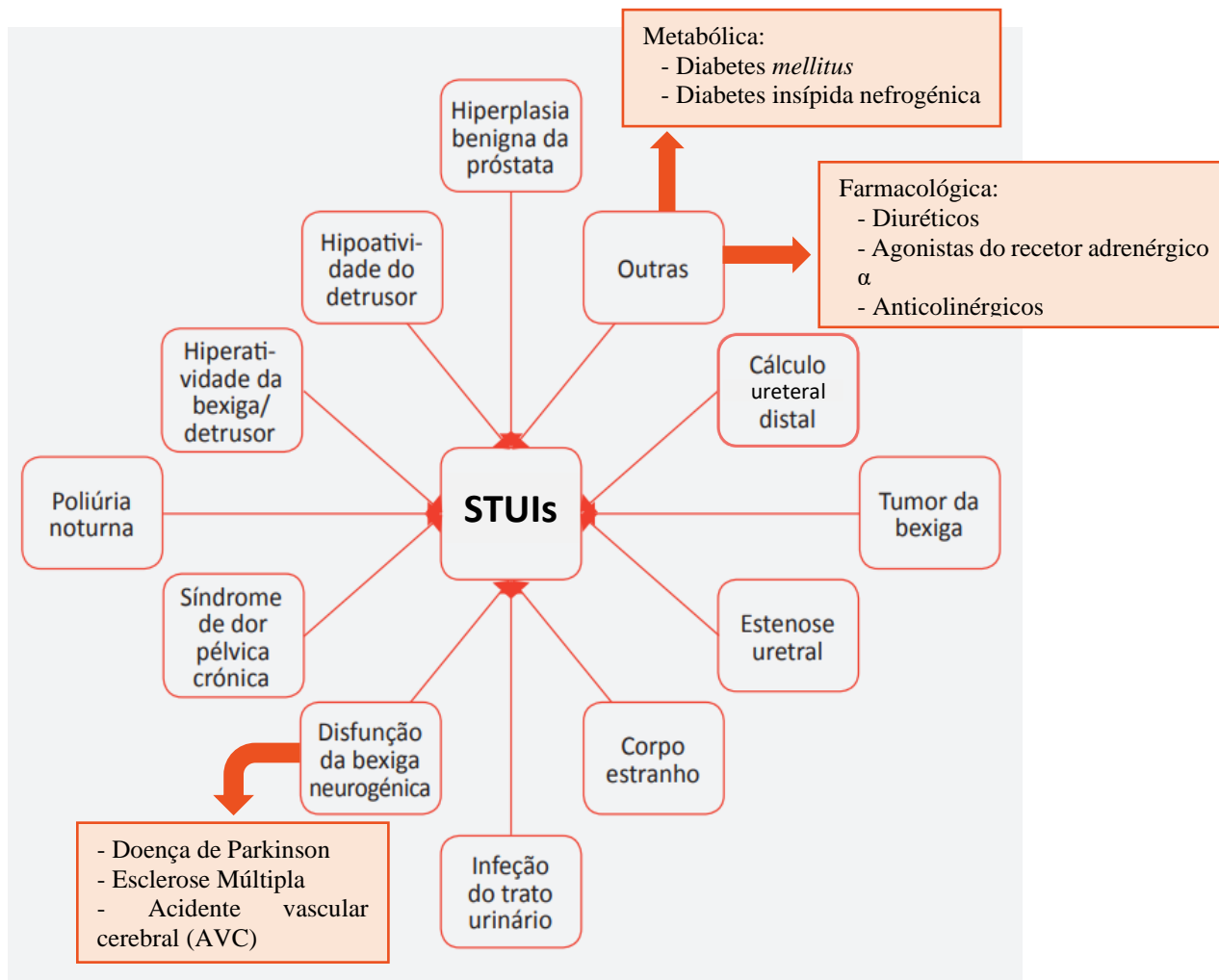


Figura 3.1. Causas do aparecimento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) em homens. Adaptado de (2,30).

Aproximadamente um terço dos homens com STUI, avaliados por meio de estudos urodinâmicos, não apresentará evidências de obstrução da bexiga, o que sugere que a origem dos seus sintomas poderá não estar relacionada com o aumento do tamanho da próstata (4).

A manifestação clínica mais prevalente da HBP são os STUI, no entanto poderão existir outros sintomas associados, nomeadamente, hematuria, disfunção sexual, depressão e, em casos mais graves, insuficiência renal, retenção urinária e infeções do trato urinário (29). Apesar da HBP não ser letal, esta patologia pode afetar negativamente a qualidade de vida do paciente, causando ansiedade, distúrbios de sono e desarmonia sexual (31).

A hematuria acompanha a HBP com alguma frequência, podendo ser inicial, terminal ou total e de intensidade variável. Contudo, a sua presença obriga ao despiste de outras patologias

urológicas, particularmente, infecções do trato urinário e neoplasias vesicais e renais, antes de estabelecer um diagnóstico concreto de HBP (29).

Para além disso, pacientes com STUI associados a HBP apresentam uma diminuição do desejo sexual, praticam relações sexuais com menor frequência, e apresentam problemas na qualidade da ereção e ejaculação (32). Na verdade, dados de estudos epidemiológicos sugerem a existência de uma ligação entre os sintomas de trato urinário inferior associados à HBP e a disfunção erétil em homens idosos, independentemente de outros fatores como a idade, comorbilidades e estilos de vida (32).

De acordo com estudo MSAM-7 (do inglês *The Multinational Survey of the Aging Male*), publicado em 2003, cerca de 49% da amostra total demonstrou uma certa dificuldade em atingir ereção e 10% da população demonstrou uma ausência completa de ereção (33). Por outro lado, 77,6% dos participantes classificaram os problemas de ereção como incomodativos, e o grau de incómodo aumentava conforme a severidade dos STUI. À semelhança da disfunção erétil, a prevalência de disfunção ejaculatória aumentou consideravelmente tanto com o avançar da idade como com a gravidade dos STUI (33).

Posto isto, é importante ter em consideração o bem-estar sexual do indivíduo na avaliação inicial de pacientes com HBP e fornecer as escolhas terapêuticas mais adequadas. Por outro lado, dado o impacto potencial das mesmas na função sexual, torna-se essencial a avaliação da presença de disfunção erétil nos pacientes antes de iniciar o tratamento da HBP (32).

O desenvolvimento da HBP é caracterizado pela proliferação de células estromais e epiteliais na zona de transição da próstata, que rodeia a uretra, levando à sua compressão e ao posterior desenvolvimento da obstrução do fluxo urinário da bexiga, que pode resultar em manifestações clínicas de sintomas do trato urinário inferior (STUI), retenção urinária ou infeções devido ao esvaziamento incompleto da bexiga (Figura 3.2). A longo prazo, se não tratada, a HBP pode conduzir ao desenvolvimento de retenção crónica de alta pressão e de alterações no músculo detrusor da bexiga, resultando em hiperatividade e contratilidade reduzida (1).

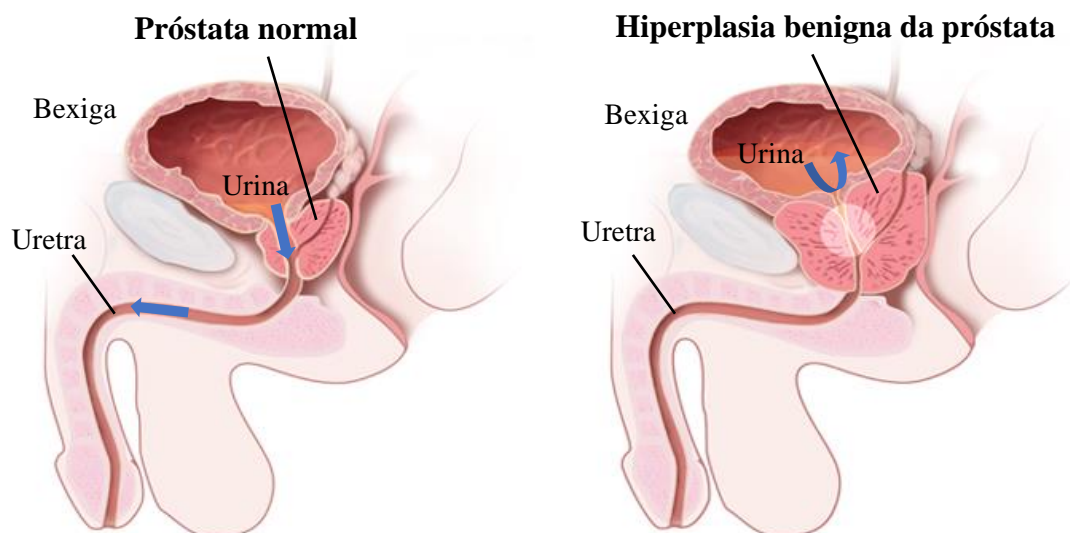


Figura 3.2. Comparação entre uma próstata normal e uma próstata com HBP. A próstata normal não bloqueia o fluxo urinário da bexiga, enquanto uma próstata com HBP pressiona a bexiga e a uretra, bloqueando consequentemente o fluxo de urina. Adaptado de (34).

A área da Imagiologia desempenha um papel importante na avaliação dos locais onde há evidência de um aumento do tecido da próstata e presença de nódulos, na estimativa dos volumes prostáticos assim como na gestão da doença. Os métodos mais utilizados para a avaliação da próstata são a ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RM), sendo a US o método de diagnóstico mais comum quando se trata de pacientes com HBP. A RM é mais comumente utilizada na avaliação de pacientes com cancro da próstata devido à sua melhor resolução de contraste e sensibilidade (35).

A HBP é caracterizada pela presença de nódulos expansíveis, dos quais podem ser de origem estromal, glandular, ou uma misturas de ambos. Estes nódulos podem ser observados por RM variando de hipo-intensos a hiperintensos em imagens ponderadas em T2, dependendo da proporção de componentes estromais para glandulares (35).

Em imagens ponderadas em T2, os tecidos que apresentam um teor elevado de água aparecem hiperintensos, enquanto os tecidos com baixo teor de água aparecem hipo-intensos. Assim, a aparência hiperintensa (Figura 3.3) de um nódulo de HBP é causada pela hiperplasia dos componentes glandulares, que estão preenchidos com secreção, enquanto a aparência hipo-intensa (Figura 3.4) está associada aos componentes fibromusculares (35).

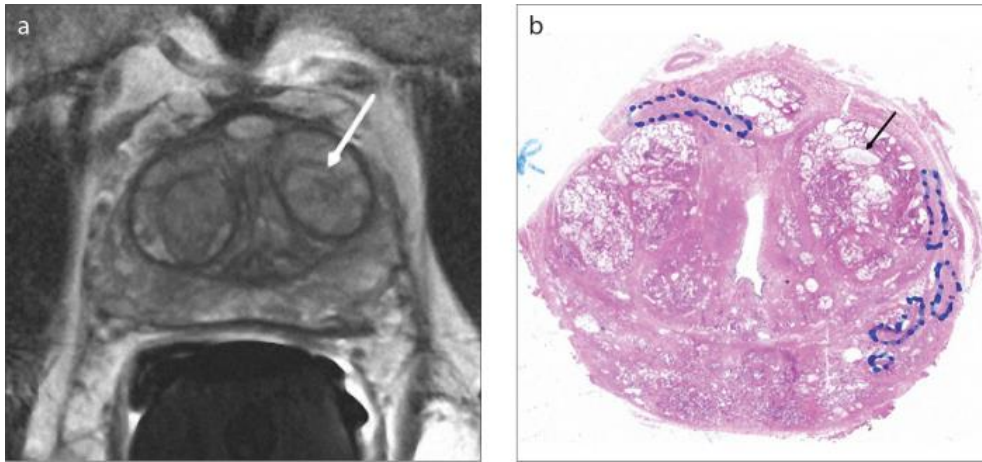


Figura 3.3. A imagem axial ponderada em T2 (a) de um indivíduo com HBP mostra um nódulo predominantemente hiperintenso (seta branca) na zona de transição esquerda. A imagem histológica deste nódulo (b) é compatível com um nódulo de HBP do tipo misto, consistindo principalmente de componentes glandulares (seta preta). Adaptado de (35).

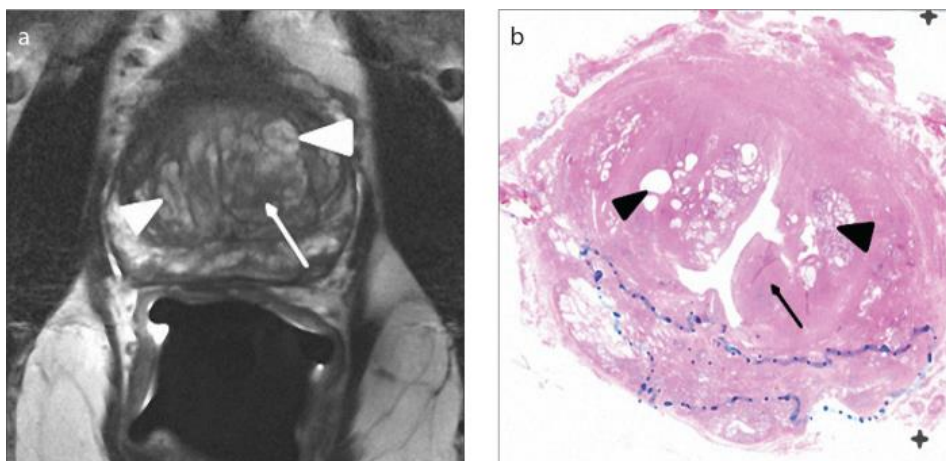


Figura 3.4. A imagem axial em T2 (a) mostra uma área hipo-intensa (seta branca) na zona de transição esquerda e áreas predominantemente hiperintensas bilaterais (pontas de setas brancas). Na imagem histológica (b), a área hipo-intensa é compatível com um nódulo estromal de HBP (seta preta), e as áreas hiperintensas bilaterais são compatíveis com nódulos de HBP tipo misto, consistindo principalmente de componentes glandulares (pontas de setas pretas). Adaptado de (35).

A classificação para deteção dos diferentes tipos de HBP é de extrema importância, pois consoante o tipo de HBP, os pacientes podem apresentar sintomas e opções de tratamento diferentes. Embora a US seja principalmente realizada em pacientes com HBP, a RM também pode ser realizada, sendo considerada mais vantajosa do que a US na diferenciação entre cancro da próstata e HBP, na estimativa dos volumes prostáticos totais e zonais, na deteção de locais

de proliferação e na classificação de tipos de HBP, o que pode potencialmente ajudar na escolha do melhor tratamento possível (35). Posto isto, no âmbito da RM, a HBP pode ser classificada em **sete tipos** (35):

- **Tipo 0**, uma próstata igual ou inferior a 25 cm³, mostrando pouco ou nenhum aumento zonal;
- **Tipo 1**, aumento bilateral da zona de transição (35%);
- **Tipo 2**, aumento retro-uretral (10%). Este tipo de aumento pode levar ao desenvolvimento de BOO ao comprimir a bexiga e deslocar o trígono;
- **Tipo 3**, aumento bilateral da zona de transição e retro-uretral (46%);
- **Tipo 4**, aumento pedunculado solitário ou múltiplo, ou seja, é entendido como sendo uma protrusão intravesical da próstata acima da uretra, podendo haver um ou mais nódulos prostáticos lobulados e aumentados que se projetam diretamente na bexiga. Em comparação com o aumento retro-uretral (tipo 2), este tipo leva ao desenvolvimento de BOO, no entanto não provoca o deslocamento do trígono da bexiga;
- **Tipo 5**, pedunculado com aumento bilateral da zona de transição e/ou retro-uretral;
- **Tipo 6**, aumento subtrigonal ou ectópico.
- **Tipo 7**, outras combinações de aumentos.

3.1. Epidemiologia da doença

A definição de HBP tem vindo a ser problemática devido a variação na definição de casos utilizada por diferentes estudos epidemiológicos. Em estudos mais antigos, a HBP era geralmente descrita como um sintoma urinário crónico experienciado por homens idosos. No entanto, alguns estudos definiam a HBP como sendo um aumento da próstata determinado radiograficamente, enquanto outros a HBP era descrita pela diminuição nas taxas de fluxo urinário, sintomas urinários (STUIs), e, em alguns casos, por diagnóstico médico. Deste modo, a heterogeneidade existente na definição da Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) poderá ser a causa responsável pelas diferenças nas taxas de prevalência da HBP (36).

Ao longo dos anos, foram realizados alguns estudos epidemiológicos sobre a HBP, no entanto, a ausência de uma definição clínica padronizada dificulta a realização de estudos em larga escala que possam ser facilmente comparáveis entre si. Por exemplo, um estudo realizado nos Países Baixos apresentou estimativas de prevalência muito diferentes consoante a definição

utilizada, variando de 9%, em que HBP foi definida com base em um IPSS (do inglês *International Prostate Symptom Score*) ≥ 8 , volume prostático >30 mililitros (mL) e uma taxa máxima de fluxo urinário <10 mililitros por segundo (mL/s), para 25% em que a definição teve apenas em conta um IPSS ≥ 8 (37).

De acordo com estudos baseados em autópsias, estima-se que a sua prevalência aumenta progressivamente com a idade, em que cerca de 8% dos homens na sua quarta década de vida apresentam HBP, aumentando para 50% na sexta década de vida e 80% na nona década de vida (6). A idade é considerada um fator importante no desenvolvimento da HBP, bem como dos sintomas urinários subsequentes (STUIs). Cerca de metade dos homens com idade superior a 50 anos apresentam evidências de HBP, sendo que a sua associação com o desenvolvimento de STUIs aumenta linearmente com a idade (1). O aumento anual do volume prostático, com o avanço da idade, é cerca de 2% a 2,5% por ano, de acordo com o estudo longitudinal sobre o envelhecimento realizado por Krimpen e Baltimore (6).

Estudos anteriores demonstraram que a HBP contribui para um aumento dos custos relacionados com a saúde e diminuição da qualidade de vida. A HBP está associada a um conjunto de morbidades graves, tais como, maior risco de quedas, depressão e diminuição na qualidade de vida relacionada à saúde com base em indicadores como o sono, condição psicológica, atividades diárias e bem-estar sexual. É importante ter em consideração que os efeitos da HBP não afetam apenas o paciente, mas também a família do mesmo bem como a sociedade em geral. Além do seu impacto imediato na saúde, esta patologia está relacionada a outras complicações como infeções do trato urinário, retenção urinária aguda, urolitíase e insuficiência renal aguda (6).

Posto isto, a HBP é reconhecida, por vários países, como um problema de saúde urológico de extrema relevância entre homens idosos. De acordo com o estudo de 2019 realizado pela *Global Burden of Disease*, foram identificados 94 milhões de casos prevalentes de HBP globalmente entre homens com idade igual ou superior a 40 anos, correspondendo a uma prevalência padronizada por idade de 2480 por cada 100 000 homens. Comparativamente ao ano de 2000, houve um aumento de 70,5%, partindo de 55.1 milhões de casos para 94 milhões em 2019 (6).

Em 2019, houve uma variação geográfica substancial na prevalência da hiperplasia benigna da próstata (Figura 3.5). A maior prevalência ajustada à idade foi observada a Leste Europeu (6480 por cada 100 000 homens), seguida pela América Central Latina (4140 por cada 100 000 homens) e pela América Andina (3610 por cada 100 000 homens). A menor prevalência ajustada à idade foi registada no Norte de África e no Médio Oriente (987 por cada 100 000 homens) e em três regiões da África Subsaariana: África Subsaariana Oriental (1160 por cada 100 000 homens), África Subsaariana Ocidental (1120 por cada 100 000 homens) e África Subsaariana Central (1110 por cada 100 000 homens) (6).

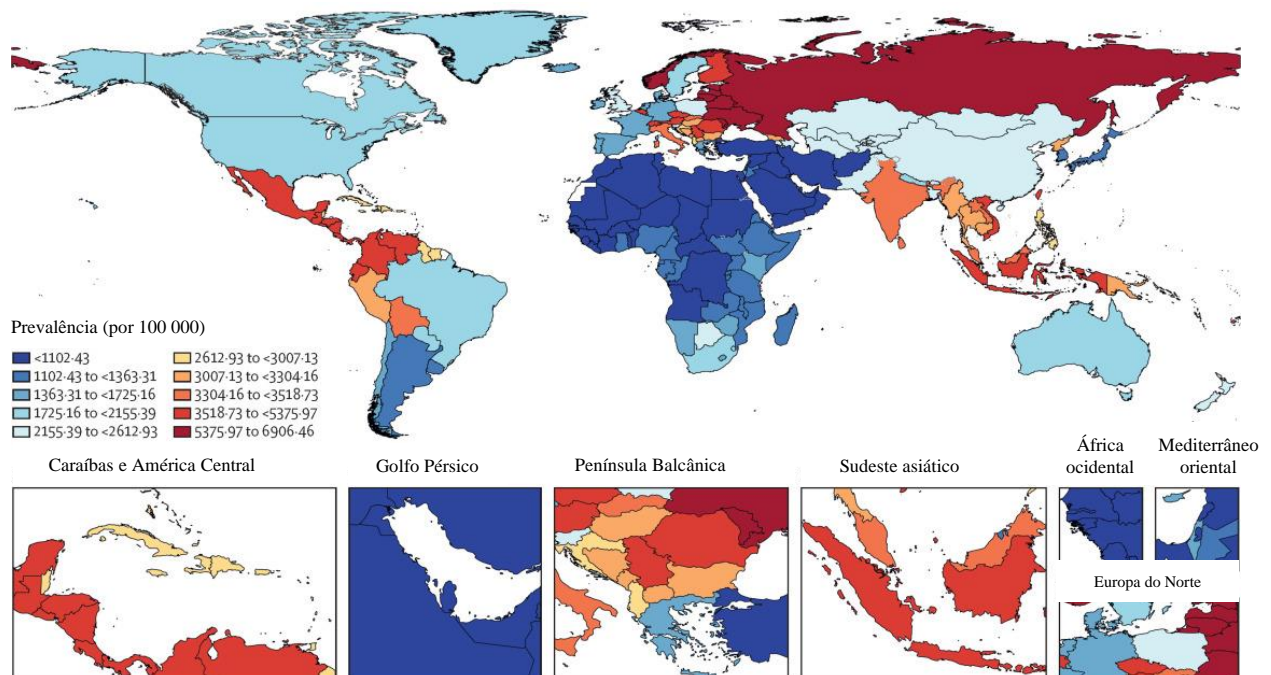


Figura 3.5. Dados relativos à estimativa da prevalência ajustada à idade da hiperplasia benigna da próstata, a nível mundial, em 2019. Adaptado de (6).

Globalmente, os homens com idades compreendidas entre os 65 anos e os 74 anos apresentam a maior carga absoluta de HBP (42% do total de casos prevalentes entre os homens com 40 ou mais anos). A prevalência específica por idade foi mais elevada nos homens com idades compreendidas entre os 75 e os 79 anos (Figura 3.6.) (6). Entre 2000 e 2019, o número de casos de HBP aumentou rapidamente em todos os grupos etários, sendo que nos homens com idades compreendidas entre 40 e 44 anos, foi observado um aumento percentual de 22,6%, enquanto para os homens com idade ou superior a 80, houve um aumento de cerca de 173% (6).

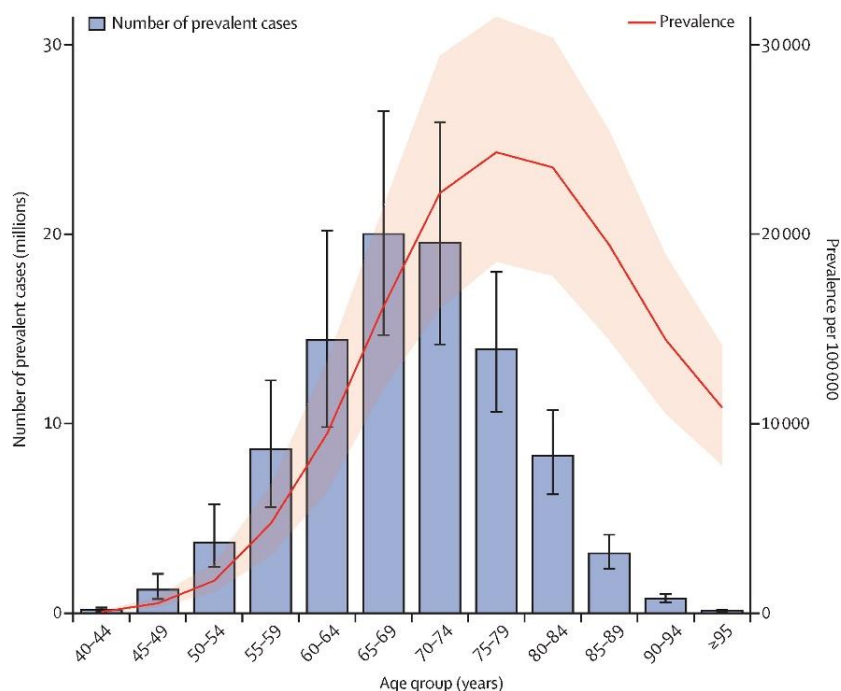


Figura 3.6. Distribuição global, por faixa etária, da prevalência da hiperplasia benigna da próstata (HBP) em 2019. As barras representam o número de casos prevalentes, a linha vermelha representa a prevalência específica por idade por cada 100 000 homens, a área sombreada e as barras de erro representam os intervalos de incerteza a 95%. Adaptado de (6).

A nível nacional, foi observado um aumento do número de casos prevalentes de HBP em Portugal entre 2000 e 2019, partindo de 124 000 para 168 000 casos, respetivamente, o que corresponde a um aumento percentual de 34,8% (6).

3.2. Fisiopatologia

3.2.1 Fatores genéticos e hereditários

A genética e os fatores hereditários apresentam um impacto muito variado no desenvolvimento de inúmeras patologias e o seu papel na HBP tem vindo a ser investigado. Tem sido demonstrada a existência de uma influência hereditária no desenvolvimento da HBP pelo aumento do risco relativo, cerca de 3,3, em gémeos monozigóticos em comparação com gémeos dizigóticos, e pelo aumento do risco de incidência em irmãos com início precoce da doença (38).

Os fatores de risco genéticos específicos abrangem desde a perda do cromossoma Y até à ação de polimorfismos de nucleótido simples (SNPs, do inglês *Single-Nucleotide Polymorphisms*). Tendo em conta que a influência dos androgénios é suspeita tanto no cancro da próstata como na HBP, alguns estudos sugerem uma possível ligação entre o metabolismo dos androgénios, isto é, a existência de variantes do gene responsável pela codificação da 5 α -redutase do tipo II, e a incidência de HBP (38).

Outros SNPs localizados proximamente de genes associados a um risco aumentado de cancro da próstata, tais como, o Iroquois Homeobox4 (IRX4), Subunidade da Integrina alfa 5 (ITGA5) e Fator Regulador X6 (RFX6), foram associados a formas mais agressivas da HBP, enquanto SNPs associados a síndromes metabólicas foram correlacionados com volumes prostáticos aumentados (38).

3.2.2 Androgénios

A próstata, assim como outros tecidos acessórios sexuais, é estimulada no seu crescimento, manutenção e função secretora pela presença contínua de determinadas hormonas e fatores de crescimento, sendo o principal entre estes a testosterona (39,40).

A testosterona (17 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona) é um esteroide, constituída por 19 átomos de carbono, biossintetizado a partir do colesterol por meio de uma cascata de reações enzimáticas, e é o principal androgénio plasmático presente nos homens (40,41). Em homens adultos saudáveis, são produzidos, aproximadamente, 5-10 miligramas (mg) de testosterona por dia e a sua concentração total varia entre 10-30 nanomoles por litro (nmol/L) aos 30 anos de idade em homens, e diminuiu a uma taxa média de 1-2% por ano com o avanço da idade (41,42). A maioria da testosterona, cerca de 95%, é produzida nas células de Leydig presentes nos testículos, enquanto a restante percentagem deriva da glândula suprarrenal, nomeadamente da zona reticular do córtex da suprarrenal, e da metabolização periférica de precursores (42).

A testosterona encontra-se maioritariamente ligada a proteínas na corrente sanguínea, em que cerca de 66% da testosterona está acoplada à globulina ligadora de hormonas sexuais (SHBG, do inglês *Sex Hormone-Binding Globulin*), e 30% está ligada à albumina (42). A testosterona que se encontra sob a forma livre, representando apenas 2-4%, é biologicamente ativa e tem a capacidade de interagir com recetores, como por exemplo os recetores de androgénios (42).

A produção de testosterona pelos testículos é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise gonadal ou testicular (Figura 3.7) (41,42). Este sistema opera por meio da intervenção de

determinadas hormonas, tais como a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH, do inglês *Gonadotropin-Releasing Hormone*), hormona luteinizante (LH, do inglês *Luteinizing Hormone*) e a hormona folículo estimulante (FSH, do inglês *Follicle Stimulating Hormone*), e funciona através de mecanismos de feedback positivo e negativo de modo a garantir a homeostasia hormonal do organismo (41,42).

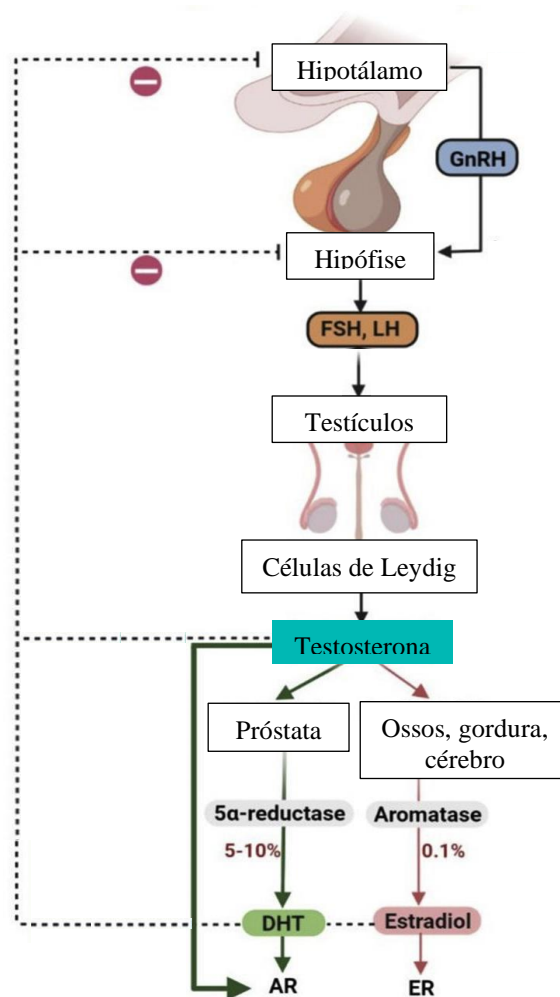


Figura 3.7. Diagrama esquemático do eixo hipotálamo-hipófise testicular e o seu efeito na biossíntese de androgénios. ER- recetor de estrogénios. Adaptado de (41).

Os neurónios localizados no núcleo do hipotálamo são responsáveis pela produção e secreção de GnRH, que é posteriormente libertada na circulação porta-hipofisária, ligando-se aos recetores membranares de GnRH presentes na hipófise (42,43). Esta ligação resulta na estimulação das células do lobo anterior da hipófise e subsequente secreção de LH e FSH. A LH liga-se aos recetores de LH (LHR) presentes à superfície das células de Leydig, estimulando a produção e libertação de testosterona. Esta difunde-se pelos túbulos seminíferos e, juntamente com o seu metabolito ativo, a DHT, promove a maturação das células reprodutoras. A FSH

desempenha um papel fundamental na espermatogénese, sendo responsável pela estimulação das células de Sertoli, que por sua vez produzem moléculas reguladoras, como a inibina B, e nutrientes necessários para a espermatogénese (42).

Após a ativação do eixo hipotálamo-hipófise testicular na puberdade, os testículos iniciam a síntese de grandes quantidades de testosterona, e a próstata começa rapidamente a desenvolver-se, aumentando tanto em tamanho como em volume. Na idade adulta, o crescimento da próstata estabiliza e desacelera, porém, por volta dos 40 anos e afins, o volume da próstata pode começar a aumentar gradualmente em alguns homens (44).

Embora a testosterona seja o principal androgénio plasmático, esta atua como uma pro-hormona, sendo convertida irreversivelmente, pela ação da enzima 5 α -redutase (5-AR), em um androgénio mais potente, a 5 α -di-hidrotestosterona, através da redução da ligação dupla localizada entre os carbonos 4 e 5 (Figura 3.8.) (39,40).

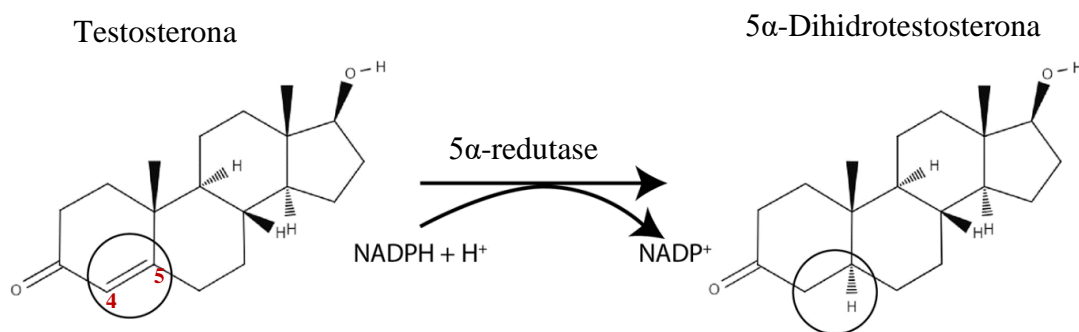


Figura 3.8. Reação de conversão da testosterona em 5 α -dihidrotestosterona. NADPH-Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina; H⁺ - íão de hidrogénio; NADP⁺ - forma oxidada de NADPH. Adaptado de (45).

A família das 5-AR é constituída por três tipos de isoenzimas, 5-AR1, 5-AR2 e 5-AR3, as quais são codificadas por três genes distintos correspondentes, *SRD5A1*, *SRD5A2* e *SRD5A3*, e exibem padrões de expressão diferenciados no corpo humano (46).

A 5-AR1 é expressa principalmente na pele não genital, fígado e determinadas regiões do cérebro, e, em menor quantidade, na próstata. Por outro lado, a 5-AR2 é encontrada maioritariamente na próstata, vesículas seminais e epidídimos. Na próstata humana, tanto a 5-AR1 quanto a 5-AR2 estão presentes nas células epiteliais e estromais, sendo que a 5-AR2 é a isoenzima predominante nas células estromais, e a 5-AR3 encontra-se expressa nas células epiteliais basais (46).

Os androgénios, em especial aqueles derivados da testosterona, desempenham um papel fundamental no desenvolvimento funcional da próstata. O seu principal mecanismo de ação consiste na interação e ativação do recetor de androgénio (AR, do inglês *Androgen Receptor*), que se encontra predominantemente nas células epiteliais luminais e, em menor quantidade, em algumas células estromais da próstata (38).

Um passo fundamental na via de sinalização do AR (Figura 3.9.) é a conversão da testosterona em DHT, através da 5-AR, em particular a isoenzima do tipo 2 (38). A DHT, posteriormente, liga-se ao AR com uma afinidade de duas a cinco vezes maior nas células da próstata e aumenta a sinalização do AR em cerca de dez vezes comparativamente à testosterona (18). Isto induz uma alteração conformacional no domínio de ligação ao ligando do recetor, provocando a dissociação do complexo proteína choque térmico/recetor de androgénio (HSP/AR, do inglês *Heat Shock Protein/Androgen receptor complex*) e consequente estabilização, fosforilação e dimerização do AR (18,47). De seguida, ocorre a translocação do recetor para o núcleo facilitando a sua atividade transcricional. Após a entrada no núcleo, o AR atua como um fator de transcrição capaz de reconhecer regiões específicas do ADN, conhecidas como os Elementos de Resposta a Androgénios (ARES, do inglês *Androgen Response Elements*), onde se pode ligar e promover a transcrição de genes específicos (18,47), como por exemplo o PSA, genes supressores de tumor e genes envolvidos em processos biológicos como proliferação, diferenciação e sobrevivência celular (48).

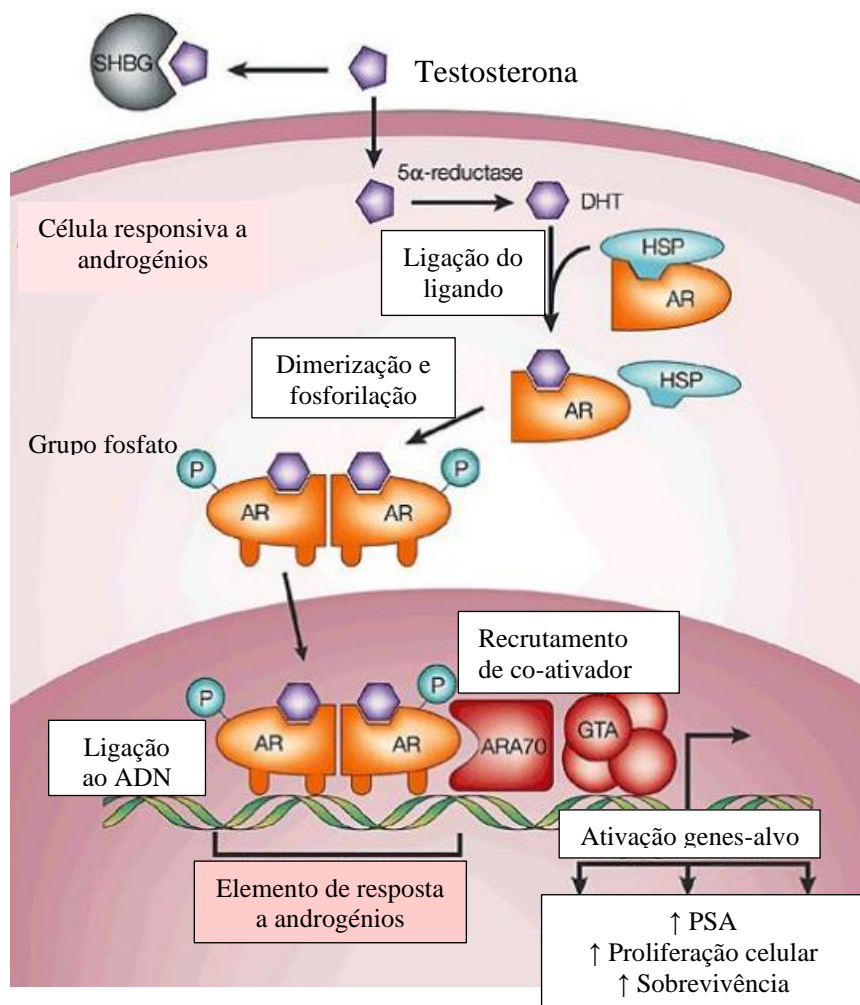


Figura 3.9. Ilustração da via de sinalização do recetor de androgénio (AR). SHBG- Globulina ligadora de hormonas sexuais; DHT- Dihidrotestosterona; HSP- Proteína choque térmico; P- Grupo fosfato; ARA70- Proteína Associada ao Recetor de Androgénio 70; GTA- Agente de Transferência de Genes. Adaptado de (49).

À medida que idade avança, o nível sérico de androgénios, isto é testosterona, diminui gradualmente, no entanto observa-se precisamente o oposto na incidência da HBP. Este fenómeno parece contraditório, mas está relacionado com o facto de que os níveis de DHT na próstata não são afetados pela idade e as concentrações de DHT são relativamente maiores em pacientes com HBP em comparação com pacientes saudáveis (38,44). Portanto, põe-se a hipótese que a próstata seja insensível às variações nos níveis de testosterona circulante, pois os AR nas células da próstata encontram-se normalmente saturados por concentrações intracelulares relativamente baixas de androgénio. Assim, a próstata continua a ser estimulada pela ação da DHT mesmo após a diminuição da testosterona no sangue periférico em homens idosos, favorecendo o desenvolvimento de HBP (38,44).

No entanto, a DHT por si só não é funcional, pois é necessário que esta se ligue ao AR para poder exercer os efeitos biológicos correspondentes (44). Como referido anteriormente, os níveis de DHT no tecido da próstata de pacientes com HBP não diminuem com o avanço da idade, contudo a expressão dos recetores de androgénio sofre alterações (44). De acordo com um estudo realizado por Nicholson *et al.*, observou-se que a expressão de AR era significativamente maior em próstatas de pacientes com HBP comparativamente à expressão de AR em próstatas normais (50). Para além disso, foi reportada a existência de dois subtipos diferentes de AR nas células musculares lisas, um no citoplasma, que está envolvido na regulação da proliferação e inflamação, enquanto o outro subtipo encontra-se na membrana celular e exerce um efeito promotor mais forte na proliferação celular (44).

Deste modo, com o envelhecimento, as mudanças na homeostasia da próstata podem levar a alterações nos níveis de expressão dos diversos subtipos de AR. Estas alterações podem potenciar a atividade dos androgénios e a consequente proliferação das células epiteliais e estromais da próstata, contribuindo para o desenvolvimento e progressão da HBP (44). Por outro lado, a expressão das enzimas 5-AR na próstata aumenta com a idade e o estado da doença, sugerindo que embora os níveis de testosterona diminuam com a idade, existe um aumento da conversão da testosterona para DHT, o que influencia o desencadeamento da HBP (40).

3.2.3 Estrogénios

Os estrogénios, assim como os androgénios, podem influenciar as funções normais da próstata e igualmente potenciar o seu crescimento patológico (51). Os estrogénios presentes na circulação podem ser de origem endógena ou exógena. Relativamente aos estrogénios endógenos, os mais comumente encontrados são a estrona (E1), o estradiol (E2) e o estriol (E3). O E2 é considerado o estrogénio mais potente nos homens e desempenha um papel fundamental em diversos processos fisiológicos, como a maturação e mineralização óssea e na metabolização de lípidos (51,52).

Nos homens, a maioria do E2 circulante deriva da aromatização, reação mediada pela enzima aromatase, da testosterona, processo o qual ocorre principalmente em tecido adiposo, muscular, cérebro e nos ossos, sendo o restante produzido pelas células de Leydig, nos testículos, de forma a manter os níveis de E2 necessários para o processo normal da espermatogénese, maturação dos espermatozoides e a sua motilidade (51,52,53).

Os estrogénios desempenham um papel crucial no desenvolvimento da próstata, e estudos têm demonstrado que uma exposição excessiva a estrogénios durante o desenvolvimento da próstata pode contribuir para a elevada incidência de HBP observada na população masculina em envelhecimento (51).

À medida que a idade avança, o tecido adiposo tende a aumentar, bem como em homens com disfunção metabólica, o que pode levar a um aumento da conversão de androgénios em estrogénios pela ação da aromatase. Adicionalmente, com o envelhecimento, os níveis séricos de androgénios diminuem, enquanto os níveis de estrogénio permanecem relativamente constantes, resultando num aumento da razão estrogénio/androgénio (38,51). Por outro lado, pacientes com próstatas de maior volume, diagnosticados com HBP, tendem a apresentar níveis mais elevados de estradiol sérico em comparação com pacientes saudáveis (51). Assim, o estado de dominância estrogénica nos homens após meia-idade pode ser um fator responsável pela indução e progressão da HBP (51).

Tanto o E1 como o E2 apresentam elevada afinidade e especificidade para uma proteína intranuclear designada como recetor de estrogénios (ER, do inglês *Estrogen Receptor*). Após a ligação da hormona ao ER, este sofre uma mudança conformacional, permitindo-lhe ligar-se à cromatina com uma elevada afinidade e, conseqüentemente, modular a transcrição de determinados genes (53). Existem dois tipos de ER, o ER α e o ER β , que são codificados pelos genes *ESR1* e *ESR2*, respetivamente. Relativamente à sua localização na próstata, os ER α encontram-se maioritariamente expressos nas células estromais enquanto os ER β são expressos nas células epiteliais basais e, em menor quantidade, nas células estromais. Após ativação do ER α e ER β , ocorre a sua translocação do citoplasma para o núcleo, onde ativam a transcrição de ADN através do recrutamento de cofatores tais como, o fator de transcrição específico 1 (SP-1), o fator de transcrição ativador 1 (AP-1) e o fator nuclear κ B (53).

O papel específico destes recetores na patogénese da HBP não está claramente estabelecido, no entanto sabe-se que a ativação do recetor ER α conduz a uma proliferação anormal das células da próstata, inflamação e ao desenvolvimento de lesões pré-malignas. Por outro lado, a ativação do ER β é crucial na sinalização entre as células estromais e epiteliais da próstata, mediando efeitos anti-proliferativos, anti-inflamatórios e anticarcinogénicos (40,51,52,53,54).

3.2.4 Fator de crescimento do tipo insulina 1 e insulina

O fator de crescimento do tipo insulina 1 (IGF1, do inglês *Insulin-like Growth Factor 1*) é produzido principalmente no fígado em resposta à sinalização da hormona do crescimento (GH, do inglês *Growth Hormone*), e é fundamental para o crescimento físico normal, particularmente para o desenvolvimento dos ossos e músculos. A produção de IGF é mediada pela ação do eixo GH/IGF1, também conhecido como eixo somatotrófico, que é constituído por um conjunto de hormonas, fatores de crescimento e recetores que desempenham um papel crucial no crescimento e no metabolismo. Existem três elementos centrais envolvidos, a GH, cuja síntese e secreção são realizadas pela hipófise anterior sob estimulação do hipotálamo, e que medeia a produção de IGF1 e IGF2 no fígado; e os fatores de crescimento IGF1 e IGF2 (40,55).

O sistema IGF é composto por uma família diversa de ligandos, recetores e proteínas ligadoras solúveis. Assim, a família IGF inclui três ligandos, IGF1, IGF2 e a insulina, seis proteínas ligadoras de IGF (IGFBP, do inglês *Insulin-like Growth Factor Binding Protein*), numeradas de um a seis (IGFBP1 a IGFBP6), e recetores de superfície celular, nomeadamente o recetor IGF1 (IGF1R), o IGF2R e o recetor de insulina (IR, do inglês *Insulin Receptor*), que medeiam as ações dos respetivos ligandos. Após a ligação do IGF1 ao recetor IGF1R na próstata, é desencadeada a ativação da via da fosfoinosítideo-3-cinase (PI3K) /proteína cinase B (PKB, do inglês *Protein Kinase B*) e da via Ras/Raf/MAPK, promovendo a sobrevivência e proliferação celular (40,55).

Ras é responsável pela ativação de várias vias, incluindo a cascata RAF-MEK-ERK/MAPK (do inglês, *Mitogen-Activated Protein Kinase*), que transmite sinais para etapas subsequentes, resultando na transcrição de genes envolvidos no controlo de vários mecanismos celulares. Os membros da família Ras encontram-se ancorados no lado citoplasmático da membrana plasmática por farnesilação na extremidade C-terminal (56).

Esta localização coloca as proteínas Ras em proximidade com adaptadores, como o GRB2 (do inglês *Growth factor receptor-bound protein 2*) e o fator de troca de nucleotídeos SOS (do inglês *Son of Sevenless*), facilitando a troca de guanosina difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) no citosol (56). Na sua conformação ligada a GTP, a proteína Ras se associa com a Raf (do inglês *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*) e mobiliza a proteína Raf, na forma inativa, a partir do citoplasma, recrutando as Raf cinases (A-Raf, B-Raf e C-Raf) para a membrana plasmática (56). Após a translocação do complexo Ras-Raf para a membrana celular, a Ras ativa a função de cinase de serina/treonina das várias isoformas de Raf (A-Raf, B-Raf e C-Raf). A Raf, quando ativada, atua como uma cinase e ativa a MEK1 e a MEK2, que

por sua vez, catalisam a ativação das cinases efetoras ERK1 e ERK2 (do inglês *Extracellular signal-regulated kinases*), assim como a sua translocação para o núcleo. Uma vez ativadas, as ERK1/ERK2 fosforilam diversos genes efetores nucleares e citoplasmáticos envolvidos em vários mecanismos celulares, como a proliferação, sobrevivência, diferenciação, motilidade celular e angiogênese (56).

O IGF desempenha um papel fundamental na regulação de uma variedade de processos celulares, tais como a proliferação, diferenciação, apoptose, expressão da matriz celular, quimiotaxia e angiogênese. O IGF1 e IGF2 possuem aproximadamente 60% de homologia ao nível dos aminoácidos, e apresentam uma homologia significativa com a insulina (55).

Os principais efeitos semelhantes aos da insulina são atribuídos ao IGF1 e incluem a glicólise, síntese de glicogênio e a captação de glucose, no entanto não exerce qualquer efeito na sua oxidação. Os efeitos dos IGF são regulados por um grupo de IGFBP de elevada afinidade, que se encontram amplamente distribuídas pelos tecidos e no plasma, e modulam a interação entre o IGF e o seu recetor, assim como a sua biodisponibilidade e o tempo de semi-vida no plasma (55).

Em células estromais de pacientes com HBP, a expressão de IGFBP2 encontra-se diminuída, enquanto a produção de IGFBP5 está aumentada. Adicionalmente, as células estromais da próstata de pacientes com HBP apresentam níveis elevados de IGF1R, assim como níveis mais altos de transcritos de IGF2 em comparação com pacientes saudáveis. Posto isto, estas alterações combinadas poderão resultar em uma proliferação epitelial aumentada e, possivelmente, um crescimento estromal mais acentuado, contribuindo para o desenvolvimento da HBP (55).

A insulina é uma hormona peptídica produzida pelas células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas, e é considerada a principal hormona anabólica do corpo humano, sendo responsável pelo transporte de glucose para o interior das células e pela regulação dos níveis de glucose no sangue (40).

Existe uma proposta de que a insulina possa estar envolvida na patogênese da HBP, visto que estudos epidemiológicos têm demonstrado um aumento da incidência de HBP em pacientes com diabetes (31,33,48). Assim, a hiperinsulinemia e a resistência à insulina são ambas consideradas fatores de risco independentes para a doença (38).

A resistência à insulina pode alterar o risco de incidência de HBP por meio de diversas vias biológicas. A insulina, sendo um fator de crescimento mitogénico e um agente antiapoptótico, exerce diretamente o seu efeito mitogénico sobre as células da próstata através de mecanismos de transdução de sinal. A próstata possui recetores de insulina que, por meio da sua atividade

tirosina cinase, estimulam a adenilil ciclase a sintetizar adenosina monofostato cíclico (AMPC), promovendo efeitos mitogénicos e antiapoptóticos (55).

A insulina desempenha um papel na patogénese da HBP através da sua influência na atividade do sistema nervoso simpático (SNS), tendo um efeito estimulante no núcleo hipotalâmico ventromedial, responsável pela regulação do SNS. A hiperinsulinémia provoca um aumento da atividade do SNS por meio do seu efeito excitatório, além de potenciar as concentrações plasmáticas de catecolaminas, as quais podem exercer um efeito trófico no crescimento das células prostáticas ao retardar o processo apoptótico das mesmas, sugerindo uma possível ligação entre hiperinsulinémia e o desenvolvimento da HBP (55).

Adicionalmente, a insulina também pode contribuir para o desenvolvimento da HBP através da sua ação nas hormonas sexuais, aumentando a transcrição de genes envolvidos no seu metabolismo. A hiperinsulinémia está associada a uma redução da SHBG, o que conduz a um aumento na quantidade de androgénios que chegam às células prostáticas, contribuindo para o aparecimento da HBP. Por outro lado, a insulina pode promover a HBP através da via de sinalização do IGF, visto que níveis elevados de insulina levam à estimulação do fígado a produzir mais IGF1, um agente mitogénico e antipoptótico semelhante à insulina. Devido à homologia entre o IR e o IGF1R, a ligação da insulina ao recetor ativa a via de sinalização do IGF, que por sua vez induz a proliferação da próstata (Figura 3.10) (55).

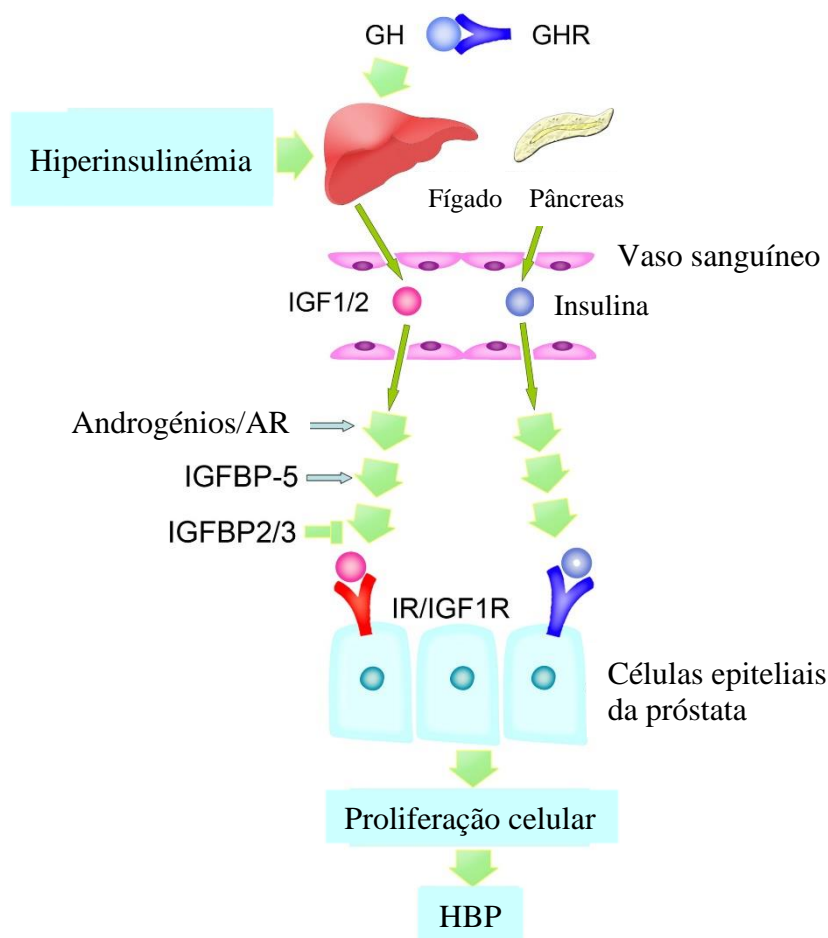


Figura 3.10. Mecanismo endócrino dos efeitos do eixo somatotrófico na hiperplasia benigna da próstata. O IGF1 e IGF2 (fator de crescimento do tipo insulina 1 e 2) são produzidos no fígado sob o controlo da ligação da GH (hormona de crescimento) ao seu recetor (GHR) e circulam até à próstata. Na diabetes, os níveis de IGF1/2 e insulina secretados estão aumentados e ligam-se respetivamente aos seus recetores (IGF1R- recetor do fator de crescimento do tipo insulina 1 e IR- recetor de insulina), que se encontram altamente expressos na superfície das células epiteliais da próstata, regulando as IGFBPs (proteínas ligadores de fator de crescimento do tipo insulina). Esta ligação promove posteriormente a proliferação das células epiteliais, contribuindo para o desenvolvimento de hiperplasia benigna da próstata (HBP). AR- Recetor de androgénio. Adaptado de (55).

3.2.5 Inflamação

O processo inflamatório é considerado o elo entre a causa inicial e a hiperplasia mediada por fatores de crescimento, assim como a remodelação glandular observada na HBP (38).

A prevalência de inflamação crónica em pacientes com STUIs associados a HBP foi estimada no âmbito do estudo REDUCE (do inglês *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*), publicado em 2008. De acordo com este estudo, 8224 pacientes foram submetidos a uma biopsia da próstata no início do estudo, antes de iniciarem o tratamento com Dutasterida ou

placebo. Destes, 77,6% apresentaram, histologicamente, inflamação crónica prostática, em que a maioria das biópsias, aproximadamente 89%, revelou uma inflamação crónica ligeira (57).

Adicionalmente, de acordo com o estudo MTOPS (do inglês *Medical Therapy of Prostate Symptoms*), cerca de 40% das amostras de biópsias prostáticas apresentavam infiltrados inflamatórios crónicos (isto é, linfócitos T, linfócitos B e macrófagos), particularmente em homens mais idosos, com níveis séricos mais elevados de PSA e com volumes prostáticos maiores, os quais estão mais propensos à progressão clínica dos sintomas (STUIs) e à necessidade de intervenção cirúrgica (58). Além disso, os pacientes com infiltrados inflamatórios crónicos na próstata apresentavam um maior risco de progressão da HBP e retenção urinária aguda comparativamente aos pacientes sem infiltrados inflamatórios, sugerindo que a inflamação contribui para o desenvolvimento e progressão da HBP (58).

A próstata é considerada um órgão imunocompetente e geralmente contém um número limitado de células inflamatórias, como linfócitos T e B, macrófagos e mastócitos. Neste contexto, a resposta imune da próstata é predominantemente mediada por células T, que constituem cerca de 90% dos linfócitos prostáticos, tanto nos compartimentos epiteliais quanto nos estromais (59,60). Particularmente, numa próstata normal, os infiltrados ao redor da área periglandular são maioritariamente compostos por linfócitos T, dos quais 70% são células CD8, enquanto no estroma fibromuscular estão presentes agregados linfoides. Estes agregados, cerca de 50%, são constituídos predominantemente por folículos de linfócitos B cercados por células T parafoliculares com células CD4, que são duas vezes mais frequentes do que as células CD8 (59).

Em amostras de tecido com HBP, foi observado um padrão de infiltrado inflamatório diferente, composto principalmente por linfócitos T CD3+ (cerca de 70-80%), linfócitos B CD19 ou CD20 (10-15%) e macrófagos (15%). Por outro lado, há uma alteração nos fenótipos das células T, caracterizada pela proporção inversa entre as células CD8 e CD4, assim, a maioria das células T expressa CD4 nas áreas inflamatórias (61).

A origem do processo inflamatório crónico da próstata não está bem definida na literatura, no entanto, poderá estar associada a vários estímulos concomitantes, sendo considerada multifatorial (59,60,62). Nesse sentido, foram propostas várias causas de inflamação prostática, incluindo infeções bacterianas (*Escherichia coli*) e virais (vírus do papiloma humano, herpes simplex e citomegalovirus), microorganismos sexualmente transmissíveis (*Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*), fatores dietéticos ou ambientais, alterações hormonais, resposta autoimune, refluxo urinário nos ductos coletores da próstata e inflamação sistémica associada à síndrome metabólica (63).

Os linfócitos T, macrófagos e os linfócitos B, após o estímulo inicial, podem causar danos celulares ao nível das células epiteliais e estromais, estimulando a libertação de citocinas e o aumento da concentração de fatores de crescimento, promovendo um processo de remodelação anormal caracterizado pelo crescimento fibromuscular (62). Pormenorizadamente, os linfócitos infiltrantes promovem a libertação de interleucina 2 (IL-2), interferão gama (IFN- γ), Fator de Crescimento Fibroblástico 2 (FGF-2, do inglês *Fibroblast Growth Factor 2*) e Fator de Crescimento Transformador beta (TGF- β , do inglês *Transforming Growth Factor Beta*), os quais são responsáveis pelo crescimento fibromuscular e estimulam a produção de IL-6, IL-8 e IL-17, que por sua vez, podem induzir o crescimento fibromuscular da próstata por meio de um ciclo autócrino e parácrino, ou através do prolongamento de um mecanismo crónico de resposta imunitária ao estimular repetidamente os linfócitos e/ou macrófagos (62).

O processo constante de remodelação gera um ambiente localizado de hipoxia, promovendo a libertação de espécies reativas de oxigénio, que podem estimular a angiogénese e a libertação de fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular, IL-8, FGF-7, TGF- β e FGF-2. Estes fatores de crescimento podem interagir não só com células inflamatórias, como também com as células estromais e epiteliais da próstata, contribuindo para o seu crescimento (60). Este processo atua como um círculo “vicioso” (Figura 3.11), contribuindo para a inflamação crónica e o aumento progressivo do volume prostático (62).

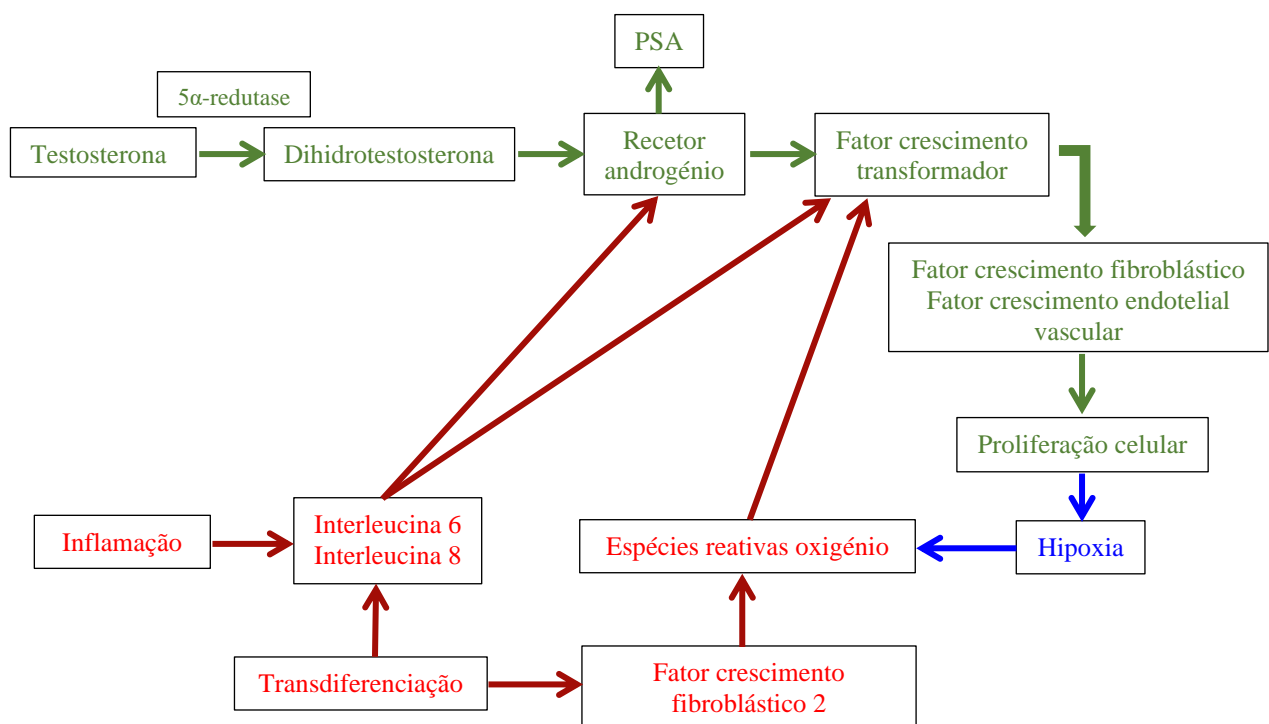


Figura 3.11. Esquema ilustrativo do círculo “vicioso” da inflamação e o seu papel no desenvolvimento da HBP. Adaptado de (38).

3.3. Diagnóstico

O desenvolvimento de STUIs é um processo multifatorial, sendo a HBP e as alterações urodinâmicas consideradas cofatores muito importantes (39). As normas de diagnóstico e tratamento são definidas por diretrizes baseadas em evidências, como a Associação Europeia de Urologia (EAU, do inglês *European Association of Urology*). A gestão de homens com STUI associados a HBP, é guiada pela gravidade dos sintomas urinários, por parâmetros objetivos [como por exemplo, o volume residual pós-micção (PVR, do inglês *Post-Void Residual*) e urofluxometria], pelo risco de progressão da doença e pela presença de complicações associadas à HBP, nomeadamente retenção urinária recorrente, cálculos vesicais ou hidronefrose (39).

De acordo com a EAU, os testes para o diagnóstico da HBP podem ser classificados em três categorias: obrigatórios, i.e., toque retal; recomendados, i.e., Índice Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS), análise de urina, medição dos níveis de creatinina e volume residual de urina pós-micção; e opcionais, i.e. PSA, ecografia renal e da bexiga, ultrassonografia transretal, endoscopia, diários miccionais e estudos urodinâmicos (64). Assim, os testes diagnósticos são úteis não só no diagnóstico da doença, como também na monitorização e avaliação do risco de progressão da doença, no planeamento do seu tratamento e na previsão da sua eficácia. A avaliação clínica de pacientes com STUIs tem dois objetivos principais: identificar os diagnósticos diferenciais, uma vez que a origem dos STUI masculinos é multifatorial; e definir o perfil clínico (incluindo o risco de progressão da doença) dos homens com STUI, de forma a fornecer os cuidados mais adequados (8).

3.3.1 Historial médico

As diretrizes prévias relativamente aos STUIs masculinos associados a HBP enfatizam a importância da avaliação do historial do paciente (65,66). De acordo com a Associação Europeia de Urologia, o principal objetivo da obtenção do historial médico é identificar as possíveis causas dos STUIs e comorbilidades relevantes, como condições médicas (por exemplo, diabetes mellitus ou insípida, doença renal, insuficiência cardíaca, apneia do sono) e doenças neurológicas (por exemplo, doença de Parkinson, esclerose múltipla, doença cerebrovascular, lesão da medula espinal, ou a presença de hérnia discal levando à compressão da medula espinal). Adicionalmente, é aconselhável rever a medicação atualmente em uso e avaliar os hábitos de vida do paciente, bem como os fatores emocionais e psicológicos (8,67).

No contexto do historial urológico/cirúrgico, é recomendado o fornecimento de um questionário validado e auto-administrado (Capítulo 3.3.2), de modo a identificar e quantificar objetivamente os sintomas urinários. Este mesmo questionário deve ser posteriormente discutido com o paciente durante as consultas de seguimento de modo a avaliar a eficácia da terapêutica. Além disso, é fundamental avaliar a função sexual do paciente, incluindo possíveis disfunções eréteis e outras formas de disfunção sexual, através da aplicação de questionários sintomáticos, como o Índice Internacional de Função Erétil (8).

3.3.2 Índice Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS)

Nas últimas duas décadas, as escalas de sintomas tornaram-se uma ferramenta padrão na avaliação dos sintomas do trato urinário inferior masculino. As diretrizes existentes recomendam a utilização de questionários validados para avaliar os sintomas presenciados pelos pacientes (67). Existem vários questionários disponíveis, todos sensíveis às mudanças nos sintomas e úteis na monitorização do tratamento, os quais são recomendados para todos os pacientes durante a avaliação inicial, uma vez que ajudam a quantificar os sintomas individuais do trato urinário inferior e a identificar qual o tipo de sintomas predominante, i.e sintomas de armazenamento, esvaziamento ou pós miccionais, no entanto não são específicos para a doença, idade ou género (8).

O IPSS é um questionário de 8 itens, constituído por sete perguntas sobre os sintomas urinários, das quais três estão relacionadas com a frequência dos sintomas de armazenamento ou irritativos (noctúria, urgência urinária e polaciúria), sendo as restantes quatro questões relacionadas com a frequência dos sintomas de esvaziamento ou obstrutivos e pós miccionais (intermitência, esforço miccional, fluxo urinário fraco e sensação de esvaziamento incompleto, respetivamente), e uma pergunta sobre o impacto dos mesmos na qualidade de vida do paciente (4,8). As respostas dadas pelos pacientes recebem uma pontuação que varia entre zero (nunca) e cinco (quase sempre) de acordo com a frequência dos sintomas, e entre zero (ótimo) a seis (terrível) no caso da questão relativa à qualidade de vida do paciente. A soma destas pontuações fornece, no final, o “score” dos sintomas, que pode variar entre 0 e 35. A avaliação do questionário é feita de acordo com a seguinte escala (4,8):

- **Assintomático:** 0 pontos;
- **Sintomas ligeiros:** 1 a 7 pontos;
- **Sintomas moderados:** 8 a 19 pontos;
- **Sintomas severos:** 20 a 35 pontos.

Uma alteração subjetiva nos sintomas do trato urinário inferior é considerada significativa quando há uma mudança mínima de 3 pontos no IPSS (68). Este questionário apresenta algumas limitações, nomeadamente a ausência de avaliação da incontinência, dos sintomas pós miccionais (como o gotejamento pós-miccional) e do grau de desconforto causado por cada sintoma individualmente (8).

Existem outros questionários destinados à avaliação dos STUI, como por exemplo o “Internacional Consultation on Incontinence Questionnaire for Male LUTS” (ICIQ-MLUTS), que é amplamente utilizado e validado e inclui questões sobre incontinência e o incómodo causado por cada sintoma. Este questionário é composto por treze itens, e apresenta secções específicas de modo a avaliar detalhadamente os sintomas de noctúria e de bexiga hiperativa, permitindo uma análise mais aprofundada dos subtipos de STUI masculinos em relação ao IPSS (8).

3.3.3 Exame físico

Um exame físico deve ser realizado, especialmente centrado na área suprapúbica para excluir distensão vesical, nos genitais externos para identificar condições que possam causar ou contribuir para os STUI (como por exemplo, corrimento uretral, fimose, estenose do meato e cancro do pénis) e no períneo e membros inferiores, a fim de avaliar a função motora e sensorial. Assim, a realização do exame físico é particularmente útil para o diagnóstico diferencial dos STUI associados à HBP (67). O toque retal (TR) (Figura 3.12.) é um exame importante em homens com STUI, podendo ajudar a identificar a coexistência de cancro da próstata, apesar do seu baixo valor diagnóstico, bem como anomalias no tónus do esfíncter anal (67).

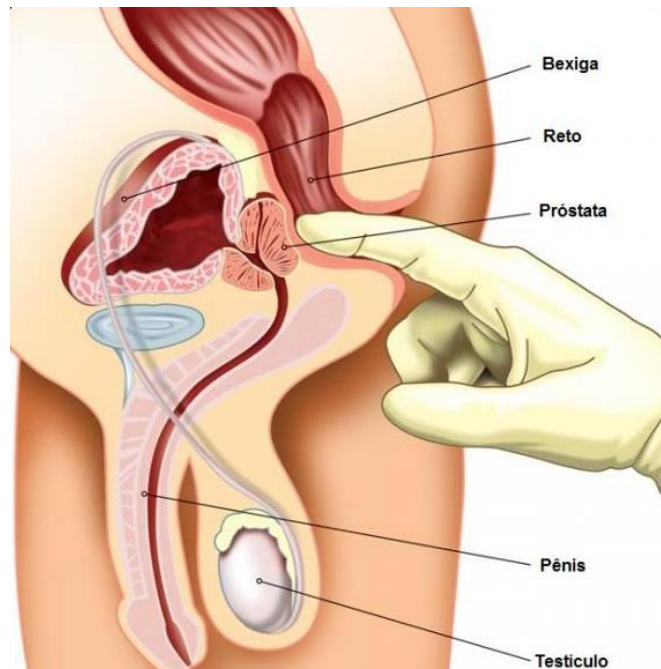


Figura 3.12. Ilustração do exame do toque retal. Adaptado de (69).

A ultrassonografia transretal é um método mais preciso na determinação do volume prostático comparativamente ao TR (8). O TR tende a superestimar o volume da próstata em pacientes com próstatas menores, e tende a subestimar o volume prostático quando se trata de pacientes com próstatas maiores, pelo que essa subestimação aumenta quando o volume prostático é superior a 30 mL. No entanto, o TR é um método suficiente para determinar se o volume da próstata é superior ou inferior a 50 mL (8,67).

3.3.4 Análise de urina

A análise de urina, realizada com tiras reativas ou por sedimentação, é um exame acessível, em termos económicos, que não requer a utilização de equipamentos técnicos sofisticados e deve ser incluída na avaliação inicial de qualquer paciente que apresente STUI (67). Este exame é útil na identificação de infeções de trato urinário e diabetes mellitus, através da deteção de anomalias no conteúdo da urina, como hematuria, proteinúria, piúria, glicosúria, cetonúria e presença de nitritos, contribuindo para o diagnóstico diferencial dos STUI (67).

3.3.5 Antígeno específico da próstata

O antígeno específico da próstata é uma glicoproteína enzimática produzida essencialmente pelas células epiteliais da próstata, cuja função consiste em liquefazer o esperma, facilitando a motilidade dos espermatozoides e aumentando a fertilidade (70).

O teste do PSA é utilizado para o rastreio do cancro da próstata e avaliar a sua gravidade, juntamente com exames de imagem (por exemplo, ressonância magnética), densidade do PSA (PSAD, do inglês *Prostate-Specific Antigen Density*), estadiamento do cancro e o “score” de Gleason (71). No entanto, embora o PSA seja específico da próstata, não é considerado um biomarcador específico para o cancro da próstata. Outras patologias da próstata, como a HBP, prostatite e traumas, também podem aumentar os níveis séricos de PSA (70,72,73). Para além disso, a ejaculação, o exame retal e a biopsia da próstata podem causar um aumento temporário dos níveis séricos de PSA (71). Assim, após a biopsia, recomenda-se adiar o teste de PSA por um período de 3 a 6 semanas (71).

Para a confirmação de um nível elevado de PSA, é necessário a obtenção de dois resultados séricos anormais, realizados com um intervalo de 8 semanas. Isto porque 25 a 40% dos homens que obtiveram um primeiro valor elevado de PSA podem apresentar valores normais em um exame subsequente, evitando assim custos adicionais, desconforto para o paciente e investigações desnecessárias (70).

É possível diferenciar, quando os níveis séricos de PSA estão elevados, se estamos perante uma situação de cancro da próstata ou HBP através da razão entre os níveis de PSA livre e total (71). Em geral, a medição dos níveis de PSA livre pode ser utilizada quando os níveis totais de PSA estão entre 4 e 10 nanogramas por mililitro (ng/mL) (72). Se a proporção de PSA livre em relação ao PSA total for de 20% ou superior, significa que se está perante uma situação de HBP (71). Quanto maior for a percentagem de PSA livre, menor é o risco de desenvolver cancro (72).

A PSAD, que relaciona o nível de PSA total com o volume da próstata, também pode ajudar a diferenciar situações de cancro e HBP em homens que apresentam níveis séricos de PSA entre 4 e 10 ng/mL e resultados normais no exame retal. A PSAD tende a ser mais elevada em homens com cancro da próstata comparativamente àqueles com HBP, uma vez que o cancro provoca um aumento mais significativo no PSA em relação ao volume da próstata. Uma PSAD superior a 0,15 sugere um risco mais elevado de cancro da próstata, enquanto valores mais baixos sugerem HBP (71).

Existe uma correlação direta entre a idade e concentração sérica de PSA, com um aumento esperado de 3,2% por ano. Portanto, ao analisar os valores séricos de PSA, recomenda-se a utilização de intervalos ajustados pela idade. Os intervalos de referência ajustados pela idade são os seguintes (70,72):

- Homens dos 40-49 anos: de 0 até 2,5 ng/mL;
- Homens dos 50-59 anos: de 0 até 3,5 ng/mL;
- Homens dos 60-69 anos: de 0 até 4,5 ng/mL;
- Homens dos 70-79 anos: de 0 até 6,5 ng/mL.

O nível sérico do PSA tem demonstrado ser um indicador do volume prostático. De acordo com um estudo realizado nos Países Baixos, existe uma probabilidade de 72% de o volume da próstata ser superior a 30 mL quando o nível sérico de PSA se encontra entre 2,1 e 2,5 ng/mL. Quanto maior for o nível de PSA, maior será a probabilidade de a próstata estar aumentada, com uma probabilidade de 69% de o volume ser superior a 40 mL quando o nível de PSA está entre 4,1 e 7,0 ng/mL (22).

É recomendado o que o teste do PSA comece aos 50 anos em pacientes de risco moderado, no entanto não deve ser feito rotineiramente (70). Para indivíduos de risco elevado de cancro, recomenda-se o rastreio a partir dos 40 anos e devem ser realizados anualmente, a não ser que seja detetado um cancro significativo, o paciente opte por interromper os rastreios ou desenvolva algum problema de saúde que reduza a sua expectativa de vida para menos de 10 anos (70,72).

Os indivíduos de risco elevado consistem em pacientes de ascendência africana, aqueles com um familiar próximo com cancro da próstata (especialmente se for um familiar de primeiro grau e diagnosticado antes dos 60 anos), indivíduos com um histórico familiar de neoplasias, homens com mutações germinativas (como BRCA1, BRCA2, ATM, CHECK2) e homens que participaram na guerra do Vietname que estiveram expostos ao agente laranja (TCDD, i.e. 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina) (70,72).

3.4. Tratamento e vigilância ativa

Os principais objetivos do tratamento da HBP são o alívio dos sintomas incomodativos, evitar a progressão clínica dos sintomas, melhorar a qualidade de vida do doente e minimizar o aparecimento de possíveis complicações a longo prazo, como retenção urinária aguda,

incontinência urinária, infecções urinárias recorrentes, insuficiência renal e intervenção cirúrgica (7).

Atualmente, existem diversas opções de acordo com a gravidade e desconforto dos sintomas. A primeira linha de tratamento consiste em alterações do comportamento e estilo de vida, seguida da terapêutica farmacológica, onde estão incluídos os bloqueadores alfa-adrenérgicos, os inibidores da 5 α -redutase (5-ARI), os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5, os antagonistas dos recetores muscarínicos e os agonistas dos recetores beta-3, e em casos mais graves e/ou refratários poderá ser necessária intervenção cirúrgica (8).

A vigilância ativa deve ser a abordagem inicial recomendada em pacientes que apresentam sintomas do trato urinário ligeiros, i.e pontuação inferior a 7 do IPSS, sem impacto nas atividades diárias e na qualidade de vida do paciente. Esta abordagem inicial consiste na monitorização periódica da progressão da doença, na qual podem ser implementadas diversas alterações comportamentais e estilo de vida do paciente, no entanto esta deve ser aplicada independentemente da gravidade dos sintomas e da opção de tratamento. Os pacientes sob vigilância ativa devem ser submetidos a uma reavaliação anual, de modo a monitorizar a progressão dos sintomas (64).

De acordo com a Associação Europeia de Urologia, podem propor-se as seguintes alterações de estilo de vida (8):

- Redução da ingestão de líquidos de modo a prevenir a urgência miccional em ocasiões específicas inconvenientes, sem comprometer a recomendação da ingestão de 1,5 litros (L) de líquidos por dia;
- Redução ou eliminação da ingestão de cafeína e álcool, pois possuem um efeito diurético e irritante vesical;
- Efetuar a micção com técnicas de relaxamento perineal;
- Efetuar a micção em dois tempos;
- Espremer a uretra no final da micção de modo a evitar o gotejo terminal;
- Realizar treino vesical, no sentido de adiar a micção até obter um volume miccional de 300-400 centímetros cúbicos (cm³);
- Técnicas de distração nos episódios de urgência;
- Deve ser feita a revisão da medicação do paciente e otimizar o horário de administração ou substituir medicamentos por outros que apresentam menos efeitos urinários (em especial, os medicamentos com ação diurética).

Para além disso, é recomendado evitar a utilização de anti-histamínicos e descongestionantes, uma vez que estes fármacos provocam um aumento do tónus muscular liso da próstata, em especial os agonistas adrenérgicos alfa, contribuindo para o agravamento dos sintomas (22,64).

3.4.1 Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico está indicado em pacientes que apresentem sintomas moderados a graves, i.e. IPSS>8, e que não melhoram com as medidas não farmacológicas (31,74). É importante salientar que o paciente deverá manter as medidas de estilo de vida recomendadas e ser monitorizado periodicamente, de forma a proceder à avaliação da eficácia da terapêutica e deteção de possíveis efeitos adversos associados (75).

3.4.1.1 Antagonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$

A componente muscular lisa da próstata e da bexiga está sob o controlo dos nervos alfa-adrenérgicos. A estimulação destas fibras nervosas simpáticas está associada à contração da musculatura lisa e a um aumento da obstrução urinária (74). Assim, os antagonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ têm como objetivo inibir o efeito da noradrenalina libertada endogenamente nas células musculares lisas da próstata, reduzindo conseqüentemente o tónus prostático e a obstrução do fluxo urinário da bexiga, melhorando os sintomas urinários (76).

Atualmente, já foram caracterizados três subtipos de recetores adrenérgicos $\alpha 1$: $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ e $\alpha 1D$ (2,77). O subtipo $\alpha 1A$ encontra-se maioritariamente expresso na próstata, estando localizado na sua componente muscular lisa, e também expresso, em alguma extensão, no colo da bexiga. Enquanto os subtipos $\alpha 1B$ e $\alpha 1D$ encontram-se expressos na componente muscular lisa dos vasos sanguíneos (22,78,79).

De acordo com a Associação Europeia de Urologia, os bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$ são geralmente considerados a primeira linha de tratamento farmacológico dos STUI, moderados a graves, associados à HBP nos homens devido ao seu rápido início de ação, boa eficácia e baixa incidência e gravidade de efeitos adversos (8).

Os bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$ são subdivididos com base na sua seletividade pelos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ localizados no trato urinário (74):

- Não seletivos: Terazosina, Doxazosina e Alfuzosina;
- Seletivos: Tansulosina e Silodosina.

A Terazosina, Doxazosina e Alfuzosina antagonizam a atividade dos três subtipos de recetores com afinidade similar, enquanto a Tansulosina apresenta seletividade relativa para os recetores $\alpha 1A$ e $\alpha 1D$. A Silodosina é um antagonista relativamente seletivo para os recetores $\alpha 1A$ (2). Relativamente à sua eficácia, não foram encontradas diferenças significativas entre os bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$, embora tenha havido poucos estudos de comparação direta entre estes (80). O efeito terapêutico dos bloqueadores $\alpha 1$ inicia-se dentro de algumas horas a dias, embora geralmente sejam necessário algumas semanas para atingir o seu efeito terapêutico máximo (81,82).

Os bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$ reduzem o IPSS em aproximadamente 30-40% e aumentam o fluxo urinário máximo em cerca de 20-25%, contribuindo no alívio dos sintomas urinários de armazenamento e de esvaziamento. O tamanho da próstata não influencia a eficácia destes fármacos, no entanto estes tendem a ser mais eficazes em pacientes com próstatas menores, com menos de 40 mL (8).

Adicionalmente, os bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$ não têm efeito sobre o tamanho da próstata, não modificam a progressão natural da doença e não previnem a retenção urinária aguda ou a necessidade de cirurgia (2,8). No entanto, o uso de bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$ como a Alfuzosina, Tansulosina e Silodosina, podem melhorar a resolução da retenção urinária aguda. Além disso, a redução do IPSS e a melhoria do fluxo urinário máximo observadas durante o tratamento com bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$, parecem ser mantidas por pelo menos quatro anos (8).

Os efeitos adversos mais frequentes dos bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$ são astenia, tonturas, hipotensão ortostática, congestão nasal, cefaleias, palpitações e disfunção ejaculatória (2,8,82,83). Os efeitos vasodilatadores são mais pronunciados com a Doxazosina e Terazosina e menos comuns com Alfuzosina e Tansulosina (84). Os pacientes com comorbilidades cardiovasculares e/ou em tratamento com outros medicamentos vasodilatadores podem ser suscetíveis à vasodilatação induzida pelos bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$ (85). Em contraste, o risco de hipotensão com a Silodosina é comparável ao do placebo (86).

Em termos de risco cardiovascular, existe um aumento do risco de insuficiência cardíaca com o uso prolongado de bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$, sendo esse risco mais elevado para os bloqueadores não seletivos (87).

Além disso, foi observada um efeito adverso ocular denominado Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome* – IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) durante a cirurgia de cataratas, em alguns doentes em tratamento ou recentemente tratados com bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$. No entanto, o risco para IFIS foi significativamente

maior com a Tansulosina. Desta forma, o início da terapêutica com Tansulosina não é recomendado em doentes que têm uma cirurgia às cataratas programada, uma vez que a IFIS pode agravar as complicações durante o procedimento cirúrgico (83).

Os bloqueadores adrenérgicos α_1 não afetam negativamente a libido ou a função erétil do homem, porém podem causar ejaculação anormal devido à diminuição ou ausência de fluido seminal durante a ejaculação (88). Particularmente, a disfunção ejaculatória é significativamente mais comum com a Tansulosina e Silodosina [com um “odds ratio” (OR) de 8,57 e 32,5, respetivamente] em comparação com o placebo, enquanto a Terasozina e a Doxazosina estiveram associados a um risco reduzido de disfunção ejaculatória (OR: 1,78 e 0,80, respetivamente) (89).

A Alfazosina apresenta uma vantagem comparativamente à Tansulosina, pois está associada a uma baixa incidência ou ausência de disfunção ejaculatória, podendo ser uma alternativa para homens em que a disfunção ejaculatória é um incómodo (78).

3.4.1.2 Inibidores da 5α -redutase

O desenvolvimento normal da próstata, assim como a progressão da HBP, ocorre sob a influência da DHT, que é um derivado da testosterona com maior afinidade pelo recetor de androgénios. A conversão de testosterona em DHT ocorre através da enzima 5α -redutase, a qual apresenta 2 isoformas importantes (8):

- 5α -redutase tipo 1: expressão e atividade predominantes na pele e no fígado.
- 5α -redutase tipo 2: expressão e atividade predominantes na próstata.

Existem apenas dois inibidores da 5α -redutase (5-ARI) disponíveis para uso clínico, Dutasterida (0,5 mg) e Finasterida (5 mg). A Finasterida apenas inibe a 5-ARI tipo 2, enquanto a Dutasterida apresenta potencial inibitório para ambas isoformas (tipo 1 e 2) (8). Há estudos que têm demonstrado que a Dutasterida é 45 vezes mais potente que a Finasterida na inibição da 5-ARI tipo 1, e 2,5 vezes mais potentes na inibição da 5-ARI tipo 2 (90).

Os 5-ARIs induzem a apoptose das células epiteliais da próstata, resultando numa redução do seu tamanho, em cerca de 18-28%, e numa diminuição dos níveis séricos de PSA, de aproximadamente 50%, após seis a doze meses de tratamento (91).

O tratamento contínuo com Finasterida reduz a concentração sérica de DHT em aproximadamente 70%, enquanto a Dutasterida reduz essa concentração em cerca de 95%. No entanto, a concentração prostática de DHT é reduzida a níveis semelhantes (85-90%), por ambos os fármacos (8).

O início de ação dos 5-ARI é substancialmente mais lento comparado ao dos bloqueadores alfa adrenérgicos, demorando vários meses até se manifestarem os seus efeitos terapêuticos, estando apenas indicados para tratamento a longo prazo (8,31,90).

Após dois a quatro anos de tratamento, os 5-ARIs proporcionam uma melhoria na pontuação do IPSS, aproximadamente 15-30%, reduzem o volume da próstata em 18-28% e aumentam o fluxo urinário máximo em 1,5-2,0 mL/s em pacientes com sintomas urinários provocados pelo aumento da próstata. No entanto, a redução dos sintomas depende do tamanho inicial da próstata (8).

A Finasterida pode não ser tão eficaz, em comparação ao placebo, em pacientes com próstata de volume superior a 40 mL. Contudo, a Dutasterida demonstra eficácia na redução do IPSS, do volume da próstata e do risco de retenção urinária aguda, mesmo em pacientes com volumes prostáticos entre 30 e 40 mL (8). Por outro lado, a Finasterida pode ser uma alternativa de tratamento apropriada e eficaz em homens com hematúria refratária causada por sangramento prostático (após a exclusão de outras causas de hematúria), uma vez que suprime o fator de crescimento endotelial vascular prostático (7).

Os inibidores da 5 α -redutase (5-ARIs), em contraste com os antagonistas dos recetores adrenérgicos α 1, reduzem o risco de desenvolvimento de retenção urinária aguda e a necessidade de cirurgia, a longo prazo (> 1 ano) (8,74,90).

Relativamente à sua segurança e tolerabilidade, os efeitos adversos mais comuns dos 5-ARI são redução da libido, disfunção erétil e, em menor frequência, distúrbios ejaculatórios, nomeadamente ejaculação retrógrada, anejaculação ou diminuição do volume de sémen. A ginecomastia é outro efeito adverso que pode desenvolver-se em 1 a 2% dos pacientes (8,74,90).

De acordo com a Associação Europeia de Urologia, o tratamento com 5-ARIs está recomendado para homens que apresentem sintomas moderados a graves do trato urinário inferior e com próstata aumentada (>40 mL) e/ou concentração elevada de PSA (>1,4-1,6 ng/mL) (8).

3.4.1.3 Inibidores da fosfodiesterase tipo 5

Os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (iPDE5), ao inibir esta enzima, impedem a degradação de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), levando à sua acumulação intracelular, e conseqüentemente, a um maior relaxamento do músculo liso da próstata, do músculo detrusor da bexiga e do corpo cavernoso do pênis. Esta classe de fármacos destina-se, habitualmente, ao tratamento da disfunção erétil no homem, porém, podem ser utilizados no tratamento dos STUI associados a HBP (8). Contudo, os iPDE5 apenas exercem o seu efeito no tratamento da disfunção erétil na presença de estimulação sexual, havendo assim um aumento da libertação de óxido nítrico, que é necessário para a produção de GMPc através da enzima guanilato ciclase. Em contraste, a estimulação sexual não é necessária para a sua eficácia no tratamento dos sintomas urinários associados à HBP (8,79,92). Além disso, o tratamento crónico com iPDE5 sugere aumentar a perfusão sanguínea assim como a oxigenação no trato urinário inferior.

O Tadalafil, na dose diária de 5 mg, é o único inibidor seletivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 aprovado para o tratamento da HBP, estando indicado em indivíduos com sintomas moderados a graves com ou sem disfunção erétil (8).

Ensaio clínicos randomizados demonstraram que os iPDE5 reduzem o IPSS, os sintomas de armazenamento e de esvaziamento do trato urinário inferior, e melhoram a qualidade de vida do paciente. No entanto, não apresentaram quaisquer diferenças significativas no fluxo urinário máximo (Q_{máx}) em relação ao placebo, na maioria dos estudos (93). Estudos têm sido realizados com o objetivo de comparar os efeitos dos iPDE5 com o placebo e outros fármacos normalmente utilizados no tratamento da HBP, i.e. bloqueadores, α 1 e 5-ARIs. Não houve diferenças estatisticamente significativas em termos de IPSS, melhoria da qualidade de vida, Q_{máx} e PVR quando comparados os iPDE5 com a Tansulosina, indicando um impacto terapêutico semelhante no tratamento de STUI associados a HBP (94).

Os principais efeitos adversos dos iPDE5 incluem rubor facial, cefaleias, dor nas costas, dispepsia, congestão nasal, nos quais as incidências aumentam com aumento da dose (8,74,82,92).

O Tadalafil está contra-indicado em pacientes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico ou estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o Riociguat, devido à

possibilidade de originar hipotensão sintomática, e em homens com doença cardíaca a quem não se aconselha atividade sexual (8,92).

O Tadalafil também está contra-indicado em pacientes com enfarte do miocárdio nos últimos 90 dias; pacientes com angina instável ou angina que aparece durante relações sexuais; pacientes com insuficiência cardíaca Classe 2 da *New York Heart Association* ou insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses; pacientes com arritmia não controlada, hipotensão (<90/50 milímetros de mercúrio (mmHg)), ou hipotensão não controlada; pacientes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses; e em pacientes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquêmica não arterítica, independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição previa ao iPDE5 (8,92).

Em pacientes que estejam a tomar bloqueadores adrenérgicos α_1 , a administração concomitante de iPDE5 poderá levar a hipotensão sintomática em alguns doentes. A administração concomitante de Doxazosina e Tadalafil aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito pode durar pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope e vertigens, pelo que a sua associação não é recomendada (92).

De acordo com um estudo, o tratamento concomitante com bloqueadores alfa e iPDE5 pode produzir alterações nos parâmetros hemodinâmicos, i.e alterações na pressão arterial, mas não aumenta a incidência dos efeitos adversos associados à hipotensão (95). Contudo, deve haver uma certa precaução quando se utiliza Tadalafil em pacientes tratados com qualquer bloqueador alfa, especialmente nos idosos (92).

3.4.1.4 Antagonistas dos recetores muscarínicos

O detrusor é inervado por nervos parassimpáticos, cujo principal neurotransmissor é a acetilcolina, que estimula os recetores muscarínicos nas células do músculo liso. Os recetores muscarínicos também presentes em outros tipos de células, como as células uroteliais da bexiga e as células epiteliais das glândulas salivares (8).

Existem cinco subtipos de recetores muscarínicos (M1-M5), dos quais M2 e M3 são predominantes no detrusor. Embora o subtipo M2 seja mais abundante, o subtipo M3 desempenha um papel funcional mais significativo nas contrações da bexiga (8).

Os antagonistas dos recetores muscarínicos Darifenacina, Fesoterodina, Cloreto de tróspio, Oxibutinina, Propiverina, Solifenacina e Tolterodina podem ser utilizados no tratamento de

pacientes com sintomas moderados a graves, que apresentam predominantemente sintomas de armazenamento ou irritativos e um volume residual pós-miccional inferior a 150 mL (8,31).

Os antagonistas dos recetores muscarínicos demonstraram ser eficazes em pacientes com síndrome da bexiga hiperativa e obstrução prostática benigna concomitante, podendo assim ser úteis no tratamento sintomático da incontinência e urgência urinária nestes indivíduos (8). Para além disso, os homens com níveis séricos de PSA < 1,3 ng/mL e com próstatas menores, podem obter um benefício maior com o tratamento com antimuscarínicos (96).

Esta classe fármacos tem como principais efeitos adversos a xerostomia (até 16%), obstipação (até 4%), nasofaringite (até 3%), tonturas (até 5%) e dificuldades em urinar (até 2%) (8). Os antimuscarínicos estão contraindicados em indivíduos com fatores de risco para glaucoma de ângulo fechado, perturbações intestinais graves, miastenia grave e em pacientes com obstrução grave, devido ao risco de retenção urinária (97). Deste modo, antagonistas dos recetores muscarínicos devem ser prescritos com cautela, sendo aconselhada uma reavaliação regular dos sintomas e do PVR. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento com antimuscarínicos caso se observe um agravamento dos sintomas de esvaziamento do trato urinário ou do fluxo urinário após iniciar a terapia (8).

3.4.1.5 Agonistas dos recetores adrenérgicos β_3

Os recetores adrenérgicos β_3 são os recetores mais predominantes do tipo β que se encontram expressos nas células musculares lisas do detrusor, e a sua estimulação induz o relaxamento do detrusor contribuindo para o aumento da função de armazenamento da urina (8,82).

O Mirabegrom, na dosagem de 50 mg, é o primeiro agonista dos recetores adrenérgicos β_3 clinicamente disponível e aprovado para o tratamento sintomático em adultos com bexiga hiperativa. A sua utilização tem demonstrado uma eficácia significativa no tratamento dos sintomas de armazenamento associados à síndrome da bexiga hiperativa, incluindo frequência urinária, urgência e incontinência urinária de urgência (8).

A eficácia do Mirabegrom foi avaliada em pacientes do sexo masculino com bexiga hiperativa no contexto de STUI, quer associados ou não a obstrução benigna prostática. A toma diária de 25 mg de Mirabegrom levou a um aumento da satisfação e melhoria na qualidade de vida, no entanto os sintomas avaliados por questionários validados, i.e. IPSS, melhoraram apenas em pacientes não obstruídos (8).

Em termos de tolerabilidade, os efeitos adversos mais comuns relacionados ao tratamento com Mirabegrom são hipertensão, infecções do trato urinário, cefaleias e nasofaringite (8). O Mirabegrom é bem tolerado em pacientes de idosos, de 80 anos e superior, e em pacientes com múltiplas comorbidades, contudo está contraindicado em pacientes com hipertensão grave não controlada, definida como pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg, pelo que a pressão arterial deve ser medida antes de iniciar o tratamento e monitorizada regularmente durante o tratamento (8).

Para os pacientes que apresentam uma fraca resposta terapêutica aos antimuscarínicos ou sofreram efeitos adversos com esses medicamentos, a utilização de agonistas dos recetores adrenérgicos β_3 pode constituir uma opção de tratamento alternativa (22). No entanto, os dados existentes sobre a eficácia e segurança da utilização do Mirabegrom foram obtidos a partir de estudos em que a população predominante era do sexo feminino e com síndrome de bexiga hiperativa, com uma pequena percentagem de homens na amostra. Por esta razão, há apenas uma recomendação fraca para o uso do medicamento em homens com sintomas moderados a graves, com predominância dos sintomas de armazenamento (8,31).

3.4.2 Tratamento cirúrgico

Existem inúmeros procedimentos cirúrgicos disponíveis para o tratamento sintomático da HBP. De acordo com a norma 048/2011 da Direção-Geral da Saúde, as indicações para tratamento cirúrgico são as seguintes (98):

- Retenção urinária refratária (após tentativa de desalgiação);
- Uretero-hidronefrose, com ou sem alteração da função renal;
- Insuficiência renal devido à HBP;
- Infecções recorrentes de trato urinário;
- Hematúria macroscópica recorrente de origem prostática;
- Litíase vesical associada à HBP;
- Pacientes refratários à terapêutica medicamentosa;
- Divertículos vesicais.

A escolha do procedimento cirúrgico depende do tamanho da próstata, da condição geral do paciente e comorbidades, capacidade de suportar a anestesia, efeitos adversos relacionados com o procedimento, dos equipamentos cirúrgicos disponíveis e da experiência e treino do cirurgião responsável (8).

O procedimento cirúrgico mais comumente realizado é a ressecção transuretral da próstata (RTUP). Os pacientes submetidos para esta cirurgia devem ser avaliados para a presença de infecção do trato urinário, e caso presente, deve ser tratado antes da cirurgia. As potenciais complicações incluem ejaculação retrógrada, disfunção erétil, hematúria, estenose uretral e infecção do trato urinário. Aproximadamente 5% a 10% dos pacientes submetidos a RTUP, necessitarão de um novo procedimento dentro de 10 anos (74).

Diversos procedimentos minimamente invasivos foram desenvolvidos para o tratamento da HBP. Em geral, estes procedimentos causam menos complicações que a RTUP, no entanto apresentam um risco maior de necessitar tratamento posterior. Homens saudáveis e com baixo risco cirúrgico são considerados bons candidatos para a RTUP, enquanto aqueles que apresentam um maior risco cirúrgico ou que não toleram a anestesia geral, podem precisar de tratamentos cirúrgicos menos invasivos. Exemplos desses procedimentos incluem: vaporização endoscópica prostática (Rezum), incisão transuretral da próstata (ITUP), prostatectomia transuretral a laser e terapia transuretral por micro-ondas (74).

4. *Serenoa repens*

Serenoa repens (W. Bartram) Small, também conhecida como saw palmetto ou palmeira anã, pertence à família Arecaceae (99). Existem alguns sinónimos da planta como *Sabal serrulata* (Michx.) Nutt. ex Schult e *Serenoa serrulata* Hook. Estes sinónimos referem-se à mesma espécie, mas refletem classificações históricas feitas por vários botânicos. *S. repens* pode ser encontrada em ambientes costeiros, nomeadamente a sudeste dos Estados Unidos da América (EUA) (desde a Carolina do Sul até Flórida), bem como nas regiões tropicais da América Central e do Sul. (9,10,99).

Esta planta é a palmeira mais comum nos EUA e cresce em uma ampla variedade de habitats, como pinheirais, matagais, florestas marítimas, dunas arenosas e até pântanos. *Serenoa repens* é encontrada em diversos tipos de ambientes, desde locais xéricos até ambientes hídricos, e consegue se adaptar tanto em solos ácidos quanto alcalinos. Como todas as palmeiras, *S. repens* possui raízes micorrízicas, o que lhe permite crescer em solos nativos pobres em nutrientes (99).

4.1 Descrição botânica e características da planta

Serenoa repens é uma palmeira arbustiva baixa com um tronco rasteiro, horizontal, que pode ser simples ou ramificado, e cresce até uma altura de 0,6 a 2,1 metros (94,97). As folhas apresentam uma forma de leque, com até um metro de diâmetro, estando divididas entre 18 e 30 segmentos. Elas possuem pecíolos de até 1,5 metros de comprimento, os quais apresentam dentes rígidos e recurvados (99).

Serenoa repens é frequentemente confundida com outra espécie, *Sabal minor* (Jacq.) Pers. seldom (9). *Serenoa repens*, ao contrário de *Sabal minor*, possui espinhos curtos e serrilhados em ambos os lados ao longo do pecíolo. Além disso, *S. repens* tem folhas em forma de leque (frondes palmeadas), que são amplas e divididas em segmentos, enquanto a *Sabal minor* tem folhas com nervuras proeminentes (costapalmadas), onde as nervuras são mais destacadas e estruturadas (100).

Os rametos férteis produzem uma a cinco inflorescências em panículas, cada uma exibindo flores pequenas, de coloração creme e com um aroma agradável, apresentando três pétalas e seis estames. As flores são polinizadas por insetos e florescem entre abril e julho, período durante o qual a planta produz frutos (99,101).

O fruto de *S. repens* é uma drupa caracterizada como um fruto superior, elipsoidal, ovoide ou um pouco globular, com 1,5 a 3,0 centímetros de comprimento e 1,0 a 1,5 centímetros de diâmetro. A drupa apresenta uma coloração amarela e fica preta ou acastanhada quando amadurece, entre agosto e outubro, uma superfície lisa e opaca, ligeiramente oleosa, e assemelha-se a uma azeitona preta tanto em tamanho quanto em forma (Figura 4.1) (10,99). Relativamente às suas características organolépticas, os frutos de *Serenoa repens* apresentam um odor intenso, aromático e frutado; um sabor levemente doce, aromático e ligeiramente amargo (10).



Figura 4.1. *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, parte aérea, flores, frutos e inflorescências. Adaptado de (102-104).

O fruto contém na sua composição química vários metabolitos primários e secundários, tais como (9):

- **Hidratos de carbono**, nomeadamente polissacarídeos com uma massa molecular de cerca de 10 000. Depois da hidrólise dos polissacarídeos libertam-se galactose (38,4%), arabinose (18,7%), ácido urónico (14%), e ainda manitol e açúcar invertido (28,2%), i.e açúcar obtido através da hidrólise de sacarose;
- **Esteróis**, dos quais estão incluídos o β -sitosterol, β -sitosterol-3-*O*- β -D-glicosídeo (daucosterol), β -sitosterol-3-*O*- β -D-diglicosídeo, ésteres de β -sitosterol com ácidos gordos saturados bem como campesterol e estigmasterol.
- **Flavonoides**, incluindo a isoquercitina, rutina, rhoifolina e kaempferol-3-*O*- β -D-glicosídeo;
- **Triglicéridos e ácidos gordos**. São identificados inúmeros ácidos gordos, tais como, o ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láurico, ácido mirístico, ácidos oleicos (incluindo ácido oleico e ácido miristoleico) e ácido palmítico.

Estes ácidos gordos podem existir na forma livre, como ésteres etílicos ou em triglicéridos. O fruto seco de *S. repens* contém no mínimo 11% de ácidos gordos totais, e é a parte da planta utilizada para a preparação dos extratos (9).

As sementes de *S. repens* têm taxas de germinação baixas e lentas, demorando entre 2 a 6 anos até se desenvolverem e ficarem bem enraizadas. O endocarpo do fruto assim como o tegumento da semente são impermeáveis ao oxigénio, pelo que a germinação pode ser atrasada de 4 a 6 meses até que esses tecidos se deteriorem. As inundações impedem o seu estabelecimento em locais húmidos, enquanto solos saturados retardam o desenvolvimento das raízes das plântulas durante a estação chuvosa (nos EUA) (101). De acordo com um estudo, a germinação das sementes de *S. repens* pode ser aumentada pela remoção do material carnoso ao redor das sementes, pela lavagem das sementes e pela imersão em água durante 24 horas antes de semeá-las. As sementes em solo de textura mais leve geralmente resulta em um aumento de 20% na altura das plantas e em um aumento de duas vezes na produção de frutos até ao sexto ano (105). Adicionalmente, os caules desta planta são uma fonte de ácido tânico, que, ao ser processado, constitui uma alternativa à cortiça (101).

Serenoa repens é uma planta tolerante ao fogo e possui uma longevidade excepcional. Ao longo de mais de quatro décadas, as palmeiras anãs adultas demonstraram uma sobrevivência cumulativa notável (*Serenoa*, 94,3% e *Sabal*, 96,5%) e uma mortalidade anual extremamente

baixa (*Serenoa*, 0%-0,68% e *Sabal*, 0%-0,43%) (106). Estudos demonstram que *S. repens* não só prospera em ambientes propensos a incêndios, como também tem a sua reprodução estimulada pelo fogo (Figura 4.2). As folhas de *S. repens* têm um aspeto ceroso e são perenes, sendo bastante inflamáveis. Após um incêndio, a planta regenera-se a partir das coroas radiculares e do rizoma, e cresce rapidamente (99). Isto acontece devido às reservas de hidratos de carbono presentes nos rizomas, permitindo que a planta inicie a regeneração das folhas e a reprodução vegetativa, aumentando a densidade do caule. Em geral, as áreas queimadas durante o inverno recuperam-se mais rapidamente do que as áreas queimadas durante o verão, devido ao período de crescimento mais longo antes da dormência do inverno seguinte (101).



Figura 4.2. Regeneração vegetativa de *Serenoa repens* (W. Bartram) Small após um incêndio. Adaptado de (101).

Dado que a floração está relacionada com o fogo, as populações de *S. repens* sob proteção devem ser submetidas a queimas controladas de modo a garantir a sua viabilidade. O fogo não só induz a floração em plantas de tamanho adequado, como também determina se esse estímulo resultará em inflorescências, ao reduzir a cobertura das árvores superiores e aumentar a disponibilidade de luz solar (99). No entanto, se o incêndio foi muito intenso ou ocorrer em momentos críticos, pode provocar o esgotamento das reservas de hidratos de carbono da planta, essenciais para a floração e frutificação. Assim, a planta pode priorizar a regeneração vegetativa

em vez da reprodução sexual, levando a uma redução na floração e frutificação. A recuperação das reservas de hidratos de carbono pode levar cerca de um ano ou mais (101).

De modo a manter a produção de frutos para os animais selvagens, especialmente para os veados de cauda branca ou cariacu, é recomendado a realização de queimas controladas de *S. repens* a cada 3 a 5 anos (101). Adicionalmente, a prática de uma colheita controlada dos frutos para fins medicinais permitirá que ainda haja frutos disponíveis para as populações selvagens que também dependem destes (99).

4.2 Extratos e técnicas de extração

Muitas plantas contêm metabolitos bioativos que podem ser utilizados como agentes terapêuticos no tratamento de patologias, como a HBP. Devido às concentrações muito baixas desses compostos com atividade biológica nas plantas, a sua recuperação completa torna-se um desafio importante para se obter um rendimento elevado dos produtos. Para tal, é necessário utilizar um método de extração que seja reproduzível, eficiente e ambientalmente sustentável. Além disso, perante a escolha do método de extração, é importante ter em consideração a termolabilidade das moléculas ativas, logo a temperatura assim como outros parâmetros devem ser otimizados (106).

De modo a garantir a eficiência do processo, devem ser considerados três fatores importantes: a matriz da amostra, o tipo e a localização dos compostos bioativos dentro da matriz (106). De acordo com a solubilidade dos compostos, existem uma grande variedade de solventes inorgânicos, orgânicos, polares e não polares para a realização da sua extração (i.e. por extração líquido-líquido). Se a substância de interesse for lipofílica, os solventes orgânicos utilizados deverão ser apolares, variando desde aqueles com polaridade muito baixa (como por exemplo o hexano), até aqueles ligeiramente menos apolares, como o clorofórmio e o diclorometano. Por exemplo, solventes apolares como ciclohexano, hexano e benzeno são atualmente utilizados para extrair alcaloides, cumarinas, ácidos gordos, flavonoides e terpenoides (106).

Por outro lado, para a extração de compostos hidrofílicos, a escolha recairá sobre um solvente com maior polaridade, podendo ser aprótico, como a acetona, ou prótico, como o etanol, o metanol e a água. Este tipo de solventes é utilizado na extração de flavonóis, lectinas, alcaloides, quassinoides, flavonas, polifenóis, taninos e saponinas (106).

A extração com fluidos supercríticos é uma técnica inovadora, especialmente utilizada na extração de óleos essenciais das plantas aromáticas. Esta técnica baseia-se no uso de dióxido de carbono (CO₂) em fase supercrítica, que ocorre a pressão e temperatura baixas (74 bar e 32°C, respetivamente). Neste estado, o CO₂ possui uma polaridade semelhante à do pentano, o que o torna uma excelente opção para a extração de compostos lipofílicos. Além disso, o CO₂ supercrítico é seguro, não inflamável, economicamente viável e fácil de remover no fim do processo. As propriedades particulares deste fluido supercrítico, como a baixa viscosidade e a elevada capacidade de difusão, tornam esta técnica uma possível alternativa para a extração de compostos bioativos de plantas (106).

Os extratos de *S. repens* são misturas complexas constituídas principalmente por ácidos gordos livre (85%) (Figura 4.3) ou esterificados. Os principais ácidos gordos livres são o ácido láurico (30%), ácido palmítico (30%), ácido mirístico (10%) e o ácido palmítico (10%) (11). Relativamente aos esteróis, os principais incluem o β-sitosterol, daucosterol e estigmasterol (10). Outros componentes, tais como poliprenóis, carotenoides, tocoferóis e compostos voláteis (1%) também foram descritos (11).

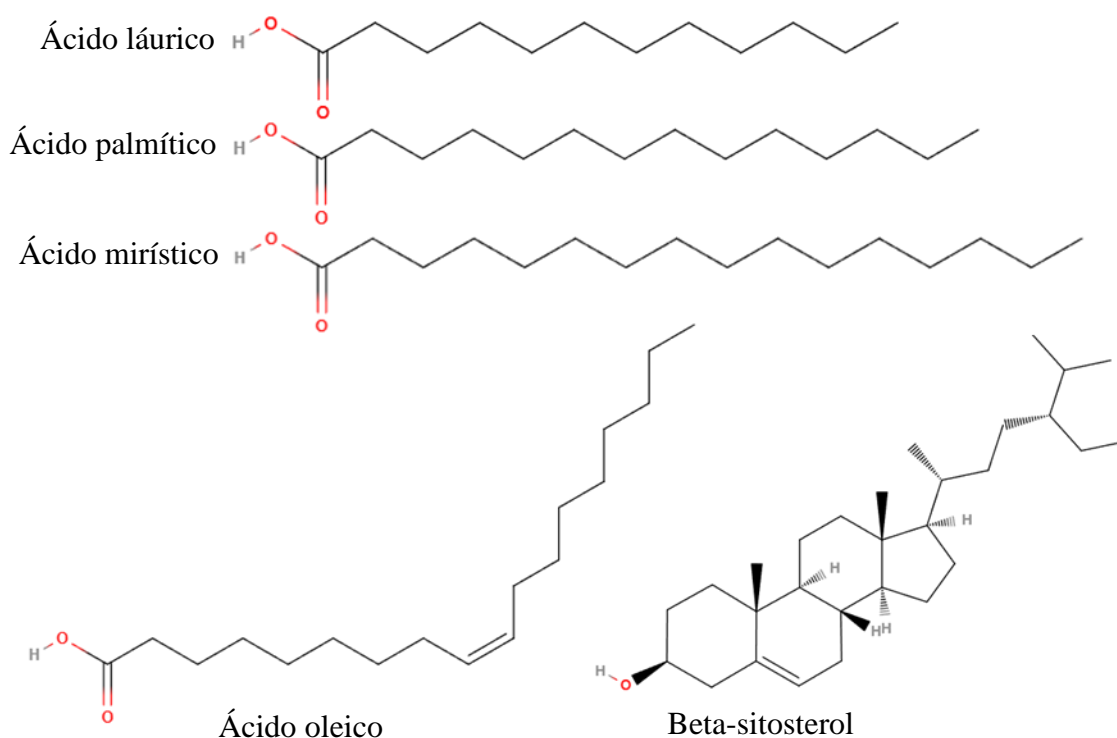


Figura 4.3. Estruturas químicas de alguns dos principais constituintes do extrato de *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, nomeadamente o ácido láurico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido oleico e beta-sitosterol. Adaptado de (107-111).

Os extratos obtidos a partir desta planta geralmente são analisados por cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massa. Este método analítico envolve a modificação dos compostos de modo a facilitar a sua deteção, através do aumento da volatilidade dos ácidos gordos e a saponificação dos esteróis e outros compostos esterificados (11).

Existem três tipos de extratos de *S. repens* que estão disponíveis comercialmente, consoante o solvente utilizado: os extratos obtidos usando o hexano (por exemplo, Permixon[®]), etanólicos (por exemplo, Prostanol[®]) e extratos obtidos por extração com dióxido de carbono supercrítico (sCO₂) (9,11). De acordo com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês *European Medicines Agency*), apenas os extratos moles obtidos com hexano de *S. repens* têm uma composição (97% de ácidos gordos livres ou esterificados, e 3% de insaponificável) e uma utilização bem estabelecida. Os outros tipos de extratos, como os etanólicos, são classificados como sendo de “uso tradicional”, enquanto os extratos sCO₂ não possuem reconhecimento oficial devido à ausência de estudos clínicos que comprovem a sua eficácia (9,11).

De acordo com um estudo, no qual foi analisada a composição fitoquímica dos extratos de *S. repens* obtidos com diferentes solventes de extração, os extratos obtidos com hexano possuíam uma maior quantidade de ácidos gordos livres em comparação com os outros extratos (etanólico e sCO₂). Contudo, a quantidade de ácidos gordos oxidados era significativamente menor no extrato obtido com hexano quando comparada com os restantes extratos. Por outro lado, os extratos etanólicos e sCO₂ continham maiores quantidades de monoglicerídeos, diglicerídeos e triglicerídeos. Os fosfoglicerídeos eram específicos do extrato etanólico (11).

Adicionalmente, este estudo demonstrou a existência de uma heterogeneidade entre os diferentes extratos de *S. repens*, como seria expectável. Por exemplo, os extratos etanólicos apresentavam uma maior concentração de fosfoglicerídeos, flavonoides e tiramina, enquanto os extratos de hexano apresentavam maiores quantidades de polímeros de proantocianidinas e ácido hidroxí-eicosatetraenóico. Assim, estes extratos, os etanólicos e sCO₂ não são quimicamente equivalentes (11).

4.3 História de uso da planta

O uso de *S. repens* tem origem na América, onde os nativos americanos a utilizavam em casos de infertilidade e impotência. O uso das drupas inteiras como tónico foi posteriormente adotado pelos colonizadores. Os primeiros registos na literatura sobre o uso da planta para problemas urinários remontam ao início do século XX (9).

S. repens tem sido tradicionalmente utilizada na forma de extratos aquosos e etanólicos. Afirma-se que possui propriedades diuréticas, antissépticas ao nível do trato urinário, endocrinológicas e anabólicas. Em termos tradicionais, é utilizada em casos de cistite crónica ou subaguda, atrofia testicular, distúrbios hormonais sexuais e, mais especificamente, no aumento da próstata. Também são mencionadas como indicações na medicina tradicional a inflamação das glândulas lácteas, eczema, patologia brônquica e tosse. Além disso, pode estimular o desejo sexual, no entanto, não há suporte científico que possa comprovar essas aplicações tradicionais (9).

O principal foco do interesse em *S. repens* tem sido o seu uso no tratamento dos sintomas urinários associados à HBP. As preparações são utilizadas para aliviar distúrbios urinários como disúria, polaciúria, noctúria e retenção urinária (9).

4.4 Propriedades farmacológicas

Diversos mecanismos de ação de *S. repens* foram propostos com base nos resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* em animais e humanos. Contudo, o mecanismo de ação exato ainda não foi completamente elucidado. Os extratos de plantas são compostos por várias moléculas quimicamente distintas e, portanto, podem exibir isoladamente ou de forma sinérgica, uma ampla gama de atividades farmacológicas (112).

Vários estudos demonstraram que os extratos de *S. repens* possuem diversas atividades biológicas *in vitro*, incluindo inibição da 5-AR, efeitos anti-inflamatórios e anti proliferativos. Também foram reportados efeitos inibitórios sobre as contrações do músculo liso da bexiga e da próstata. No entanto, os dados disponíveis são limitados a tecidos não urológicos ou não humanos, e muitos dos efeitos observados não foram reproduzidos em estudos *in vivo*. Além disso, o alívio dos sintomas do trato urinário inferior masculino *in vivo* parece estar restrito às preparações do extrato obtido com hexano de *Serenoa repens*, como o Permixon® (113).

4.4.1 Efeitos anti-androgénicos

As primeiras evidências de uma ação antiandrogénica do extrato de *S. repens* (Permixon®) surgiram em 1984, quando Sultan *et al.* demonstraram uma inibição (dose-dependente) da ligação intracelular da DHT aos recetores citosólicos e nucleares em células fibroblásticas cultivadas a partir de prepúcio humano (114). O extrato de *S. repens* inibiu a conversão da testosterona em DHT. Além disso, também demonstrou inibir de forma significativa a formação

de 5 α -androstano-3 α , 17 β -diol em até 90%, inibindo, assim, a 5 α -redutase e a 3 α -hidroxiesteroide desidrogenase (enzima responsável pela conversão da DHT em 5 α -androstano-3 α e 17 β -diol, reduzindo a sua atividade androgénica) (114).

O extrato de *S. repens* (Permixon[®]) demonstrou ser um potente inibidor não competitivo e inibidor incompetitivo das isoenzimas 1 e 2 da 5 α -redutase, respetivamente (112,115). Bayne *et al.* demonstraram que o Permixon[®], na concentração de 10 microgramas por mililitro (μ g/mL) (equivalente à concentração do extrato em humanos *in vivo* na dose terapêutica de 320 mg diários), inibiu de forma acentuada ambas as isoenzimas. Em células epiteliais prostáticas, cada isoenzima foi inibida na mesma proporção (tipo 1 em 55% e tipo 2 em 60%). No entanto, a isoenzima tipo 2 apresentou um grau maior de inibição (90%) em comparação à isoenzima tipo 1 (23%) em células fibroblásticas (116). Por outro lado, é importante salientar que o Permixon[®] não teve qualquer efeito sobre a expressão e secreção do PSA (112).

Através da microscopia eletrónica, foi observado que o Permixon[®] provoca a acumulação de gotículas lipídicas no citoplasma das células e danos ao nível das membranas nucleares e mitocondriais em células epiteliais e fibroblásticas (116). Adicionalmente, foi demonstrado que a atividade da 5-AR na próstata humana depende da sua ligação à membrana nuclear (117,118). Posto isto, Bayne *et al.* sugeriram que a disrupção da membrana nuclear causada pelo Permixon[®], conforme observado no estudo, poderia levar à inativação das isoenzimas da 5-AR (116). Além disso, observações semelhantes foram feitas por Ravenna *et al.*, que demonstraram a ocorrência de danos ultraestruturais intracelulares em células LNCaP (do inglês, *Lymph Node Carcinoma of the Prostate*), uma linhagem de células derivadas de um carcinoma prostático, após incubação com Permixon[®] (119).

Estudos *in vitro* sugerem que a atividade inibitória do extrato de *S. repens* (Permixon[®]) sobre a 5-AR, está relacionada com os ácidos gordos livres presentes no extrato (112,115). Após o fracionamento do extrato em frações saponificáveis, não saponificáveis e hidrofílicas, a fração saponificável, composta essencialmente por ácido láurico, ácido oleico, ácido mirístico e ácido palmítico, demonstrou atividade inibitória não competitiva e dependente da dose sobre a 5-AR, tanto no epitélio como no estroma prostático. Em contraste, a fração não saponificável, composta por fitosteróis, triterpenos e álcoois gordos, assim como a hidrofílica, apresentaram apenas uma ligeira atividade inibitória e nenhuma atividade inibitória sobre a 5-AR, respetivamente (120).

A inibição da atividade das isoenzimas 1 e 2 da 5-AR foi observada apenas com os ácidos gordos, enquanto os ácidos gordos esterificados, álcoois e esteróis não mostraram qualquer efeito inibitório em nenhuma das isoenzimas (121). Adicionalmente, em comparação com os

ácidos gordos ativos na inibição da 5-AR, os análogos metílicos e outros ésteres desses ácidos gordos demonstraram uma atividade inibitória reduzida ou ausência de atividade inibitória ao nível do fígado em ratos. Isto sugere que o grupo carboxilo livre é importante para a inibição da 5-AR (122).

A atividade inibitória dos diferentes ácidos gordos tem demonstrado variações em diferentes estudos (115). O ácido láurico e o ácido mirístico foram os mais eficazes na inibição da 5-AR presente no epitélio e estroma prostático, enquanto os ácidos oleico e palmítico demonstraram quase nenhum efeito inibitório (120). O ácido láurico demonstrou atividade inibitória em ambas as isoenzimas, enquanto os ácidos palmítico e esteárico não apresentaram qualquer atividade em nenhuma das isoenzimas. Por outro lado, o ácido oleico e o ácido linolénico mostraram seletividade pela isoenzima tipo 1, enquanto o ácido mirístico demonstrou ter um efeito inibitório significativo sobre a isoenzima tipo 2 (121).

Adicionalmente, de acordo com um estudo comparativo realizado por Scaglione *et al.*, diferentes tipos de extratos de *S. repens*, incluindo o extrato lípido-esterólico de *S. repens* Permixon[®], demonstraram potências distintas na inibição das isoenzimas 1 e 2 da 5-AR (123). Neste estudo, todos os extratos analisados apresentavam atividade inibitória sobre ambas as isoenzimas da 5-AR, no entanto, havia diferenças na potência dessa inibição entre os extratos. O Permixon[®] foi o extrato que apresentou a maior eficácia e potência na inibição de ambas as isoenzimas (1 e 2), com uma EC₅₀ (concentração efetiva necessária para alcançar 50% do efeito máximo) de 6,84 e 3,84 mg/L, respectivamente, em comparação com os outros extratos, cujos valores de EC₅₀ variaram entre um máximo de 161,4 mg/L para o extrato “Prostil” e um mínimo de 9,13 mg/L para o extrato “Serpens”, e entre um máximo de 908,4 mg/L para o extrato “Profluss” e um mínimo de 9,24 mg/L para o extrato “Serpens” para as isoenzimas 1 e 2, respectivamente (123).

De acordo com um estudo *in vitro*, no qual foi comparada a atividade do extrato de *S. repens* (Permixon[®]) com a da Finasterida, utilizando um sistema de expressão eucariótica (sistema de expressão baculovírus em células de insetos), foi demonstrado que o extrato de *S. repens* inibiu significativamente a atividade de ambas as isoenzimas, enquanto a Finasterida inibiu seletivamente a 5-AR tipo 2 (124). Além disso, a Finasterida apresentou um valor k_i (constante de dissociação aparente) significativamente mais baixo para a 5-AR tipo 2 em comparação com a do tipo 1 (7,3 e 108 nmol/L, respectivamente). Por outro lado, o extrato de *S. repens* inibiu ambas as isoenzimas a concentrações semelhantes, com valores de k_i de 4,9 e 7,2 (mg/L para as isoenzimas 2 e 1, respectivamente (124). Apesar do extrato de *S. repens* ser capaz de inibir

ambas as isoenzimas, são necessárias concentrações mais altas para alcançar esse efeito, o que sugere uma menor potência em comparação com a Finasterida.

4.4.2 Efeitos anti-inflamatórios

De acordo com vários estudos, a inflamação intraprostática desempenha um papel no desenvolvimento e/ou na progressão da HBP. Além disso, o risco de retenção urinária é muito maior em homens que apresentam inflamação intraprostática comparativamente àqueles sem inflamação. Por outro lado, a inflamação prostática crônica está associada a volumes prostáticos maiores, STUIs mais graves e a uma menor eficácia na resposta à terapêutica. Assim, sugere-se que os efeitos anti-inflamatórios do extrato de *S. repens* podem ser benéficos no tratamento dos sintomas da HBP (115).

Foi observado um efeito inibitório sobre o metabolismo de eicosanóides. Os eicosanóides desempenham diversos papéis na mediação e modulação da inflamação. Estes eicosanóides são produtos metabólicos biologicamente ativos dos ácidos gordos poli-insaturados, como o ácido araquidônico, derivado do ácido linoleico (também conhecido como Omega-6), e o ácido eicosapentaenóico, derivado do ácido linolênico (também conhecido como Omega-3). Estes ácidos gordos poli-insaturados, como o ácido araquidônico, são incorporados na bicamada fosfolipídica de todas as membranas celulares (plasmática, nuclear, mitocondrial e lisossomal) sob a forma de ésteres fosfolipídicos (112).

Os eicosanóides são os metabolitos funcionais dos ácidos gordos poli-insaturados, sendo sintetizados pela maioria das células através das vias da ciclooxigenase (COX), lipoxigenase (LOX) (Figura 4.4.). Estes compostos desempenham um papel crucial e frequentemente sinérgico em diversos aspetos das respostas inflamatórias e das defesas do organismo, assim como na diferenciação de células normais e tumorais, na produção de citocinas e nas atividades do sistema imunológico (112).

Os leucotrienos (LT), sintetizados pela ação da enzima lipoxigenase sobre o ácido araquidônico, ativam os recetores acoplados a proteínas G nos neutrófilos, estimulando a agregação, a quimiotaxia, a desgranulação e a produção de espécies do anião superóxido (O_2^-), contribuindo para a componente celular da resposta inflamatória. Através de uma estimulação adequada e da mediação de fosfolipases dependentes de cálcio (como a fosfolipase A2), ocorre a libertação de ácido araquidônico livre ou ácido eicosapentaenóico, que serve como passo inicial para a síntese de metabolitos eicosanóides ativos, como prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT) e ácidos gordos hidroxilados (112).

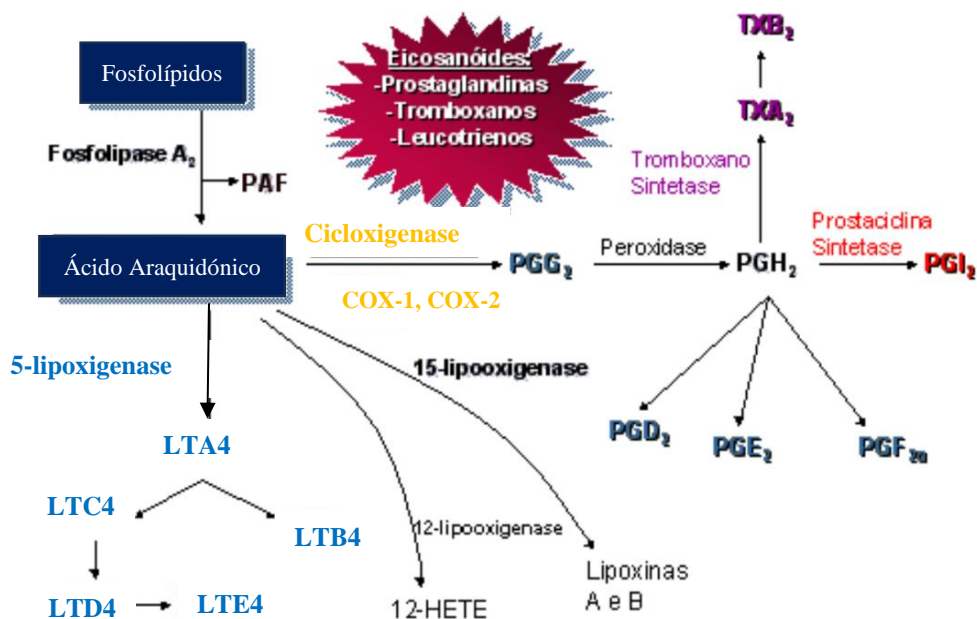


Figura 4.4. Esquema ilustrativo da biossíntese de eicosanóides através do ácido araquidônico. O ácido araquidônico pode ser convertido em leucotrienos (LT) e prostaglandinas (PGD₂, PGE₂ e PGF_{2a}) através das enzimas 5-lipoxigenase e cicloxigenase 1 e 2 (COX-1 e COX-2), respetivamente. A prostaglandina H₂ (PGH₂), pela ação da enzima tromboxano sintetase, pode ser posteriormente convertida em tromboxanos A₂ e B₂ (TXA₂ e TXB₂), ou em prostaciclina (PGI₂) através da enzima prostaciclina sintetase. 12-HETE: ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico; PAF: Fator de ativação de plaquetas (do inglês *Platelet-activating Factor*). Adaptado de (125).

Na presença ou ausência de ácido araquidônico, o ionóforo de cálcio A23187 foi utilizado para estimular a biossíntese de metabolitos da lipoxigenase em suspensões de células neutrófilas viáveis de origem humana (126). De acordo com Paubert-Braquet *et al.*, a adição do extrato lípido-esterólico de *S. repens* a uma concentração de 10 µg/mL ao meio de incubação antes da estimulação com o ionóforo demonstrou inibir a síntese de todos os metabolitos de 5-lipoxigenase, com uma concentração inibitória de 50% (IC₅₀) de aproximadamente 13 µg/mL para a inibição da síntese do leucotrieno B₄ (LTB₄) (126).

Diversos ensaios demonstraram que o efeito inibitório do extrato lípido-esterólico de *S. repens* sobre a síntese de leucotrienos e ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico ocorre através da inibição da enzima 5-lipoxigenase, em vez da fosfolipase A₂ ou da viabilidade celular. Dado que a infiltração de células inflamatórias pode desempenhar um papel na fisiopatologia da HBP,

a inibição da síntese dos leucotrienos quimiotáticos e de outros metabolitos da 5-lipoxigenase pelo extrato de *S. repens* pode, pelo menos em parte, explicar os efeitos benéficos desta planta (127).

Adicionalmente, segundo Breu *et al.*, um extrato supercrítico de CO₂ de *S. repens* demonstrou ser um inibidor duplo das vias da cicloxigenase e da 5-lipoxigenase, com um valor de IC₅₀ de 28,1 µg/mL e 18,0 µg/mL, respectivamente (128). No mesmo estudo, o extrato foi analisado por cromatografia gasosa e separado em três frações contendo, respectivamente, 1) compostos lipofílicos ácidos, 2) álcoois gordos e 3) esteróis, como principais componentes. A fração contendo compostos lipofílicos ácidos inibiu a biossíntese de metabolitos da cicloxigenase e da 5-lipoxigenase com intensidade semelhante à do extrato nativo. Em contraste, o β-sitosterol e as frações constituídas essencialmente por esteróis e álcoois gordos não apresentaram atividade inibitória sobre nenhuma das enzimas (128).

Sirab *et al.* (129) investigaram o efeito do extrato lípido-esterólico de *S. repens* (Permixon®), sobre os perfis de expressão gênica de ácido ribonucleico mensageiro (mARN) em dois modelos representativos de HBP: em células BPH1, i.e., uma linhagem de células imortalizadas de hiperplasia benigna prostática humana, e células estromais fibroblásticas primárias derivadas de HBP. O tratamento dessas células com o extrato alterou significativamente os padrões de expressão genética, sendo que essas alterações foram observadas três horas após a administração *in vitro* do extrato, sugerindo uma ação rápida desse extrato. Posteriormente, verificaram que a maioria dos genes afetados consistentemente pela exposição ao extrato está envolvida em diversos processos biológicos, como a apoptose, proliferação e inflamação (129).

Entre os genes afetados nas células epiteliais (grupo BPH1), observou-se uma redução significativa na expressão de *IL1A*, *IL1B*, *CXCL6* (do inglês, *C-X-C Motif Chemokine Ligand 6*), *ALOX5* (do inglês *Arachidonate 5-lipoxygenase*), *IL1R1* (do inglês *interleukin 1 receptor type 1*), *PTGS2* (do inglês *Prostaglandin-endoperoxide synthase 2*) ou *COX-2*, enquanto a expressão do gene *NFKBIA* (do inglês, *Nuclear factor-kappa-B inhibitor alfa*) encontrava-se aumentada em comparação com o controle, ao fim de 6 h após a adição do extrato. Relativamente às células estromais fibroblásticas, a expressão dos genes *IL6*, *IL8*, *NFKBIZ* (do inglês *Nuclear factor-kappa-B inhibitor zeta*) e *TFRC* (do inglês *transferrin receptor*) foi reduzida após seis horas de tratamento com o extrato de *S. repens* (129). Estes resultados sugerem que o tratamento com o extrato de *S. repens* (Permixon®), em ambos os tipos celulares da HBP, desempenha um papel na modulação da expressão de genes envolvidos nas vias de inflamação, crescimento celular e sobrevivência (129).

Análises subsequentes demonstraram que o tratamento com o extrato de *S. repens* pode bloquear os efeitos estimulantes de algumas citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17 e IL-15, nas células em estudo (129).

Latil *et al.* (130) investigaram a ação preventiva do extrato de *S. repens* em hexano na infiltração de leucócitos na HBP, através da avaliação do seu efeito na expressão da proteína MCP-1 ou CCL2 (do inglês *Monocyte Chemoattractant Protein 1* ou *C-C Motif Chemokine Ligand 2*) e da molécula de adesão celular vascular (VCAM-1, do inglês *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*) *in vitro*. Após o pré-tratamento com o extrato, as células epiteliais e miofibroblásticas da próstata humana, assim como as células endoteliais vasculares, foram estimuladas com citocinas pró-inflamatórias (130). O extrato de *S. repens* reduziu os níveis de mRNA de MCP-1 tanto em células epiteliais quanto em células miofibroblásticas da próstata. Este extrato diminuiu a secreção de MCP-1 pelas células miofibroblásticas de forma dependente da concentração, demonstrando uma maior eficácia que os extratos de *S. repens* obtidos por extração com CO₂ supercrítico (130). Além disso, também inibiu a secreção de MCP-1 induzida pelo fator de necrose tumoral α (TNF- α , do inglês *Tumour Necrosis Factor α*) nas células endoteliais vasculares, assim como a expressão da proteína VCAM-1 na superfície destas células (130). Estes resultados sugerem que o extrato de *S. repens* em hexano bloqueia etapas essenciais da atração e adesão de monócitos e células T, ao inibir a expressão de MCP-1 e VCAM-1 em células prostáticas e vasculares humanas num ambiente inflamatório (130).

O tratamento com Permixon[®] reduziu significativamente a expressão de genes regulados pela inflamação, incluindo o *IL-6*, *CCL-5* (do inglês *C-C Motif Chemokine Ligand 5*), *COX-2* e *iNOS* (do inglês *Inducible Nitric Oxide Synthase*), em linhagens celulares cancerígenas da próstata (LNCaP e PC3), bem como em células primárias de cancro da próstata humano (131).

A administração oral de Permixon[®] (100 miligramas por quilograma (mg/kg) de peso corporal por dia) durante 28 dias, demonstrou uma redução significativa do peso tecidual e do índice de proliferação celular em um modelo de ratos com HBP, o modelo Pb-Prl (do inglês *Probacin-Prolactin model*), caracterizado por exibir uma superexpressão de um transgene de prolactina (Prl) na próstata (132). Neste modelo, a administração de Permixon[®] diminuiu a inflamação prostática tanto em nível histológico como molecular, observando-se uma redução significativa na expressão de citocinas pró-inflamatórias como CCR7 (do inglês *C-C Chemokine Receptor Type 7*), CXCL6 (do inglês *C-X-C Motif Chemokine Ligand 6*), IL-6 e IL-17 (132).

Em termos clínicos, pacientes tratados com uma dose diária de 320 mg de Permixon[®], durante 3 meses, apresentaram uma redução nos níveis de marcadores inflamatórios no lúmen

da próstata, sendo que este efeito se mostrou ser mais eficaz em comparação com os pacientes tratados com Tansulosina com uma dose diária de 0,4 mg. Contudo, é preciso referir que a dose necessária do Permixon® é bem superior à da Tansulosina. Além disso, no mesmo estudo, observou-se uma diminuição no número de pacientes com expressão das proteínas CCL2 e CXCL10 na urina, bem como uma redução significativa na expressão do fator inibidor de migração de macrófagos na urina no grupo tratado com Permixon®, em comparação com o grupo tratado com Tansulosina (133).

Assim, estudos pré-clínicos e clínicos indicam que o extrato de *S. repens*, em especial o Permixon®, pode ser benéfico no alívio dos sintomas da HBP através dos seus mecanismos anti-inflamatórios. Contudo, os marcadores inflamatórios utilizados pelos vários estudos são diferentes, sendo necessário validar a sua relevância na HBP (115).

4.4.3 Efeitos pro-apoptóticos e anti-proliferativos

A apoptose é um mecanismo natural de proteção crucial contra diversos processos fisiopatológicos e doenças, incluindo o desenvolvimento de cancro. A existência de um desequilíbrio entre os processos de proliferação celular e a morte celular programada (apoptose), pode levar a uma alteração no tamanho da próstata (112).

A apoptose é um processo que regula a massa e a arquitetura celular em muitos tecidos através de vias específicas de sinalização intracelular, que acabam por induzir a destruição das células (134). Nesse sentido, a família de proto-oncogenes Bcl-2 é considerada um dos principais mecanismos envolvidos na regulação da morte celular. Esta família de proto-oncogenes é dividida em dois grupos: os que protegem a célula da apoptose, i.e. Bcl-2, e os que promovem a morte celular, como o Bax. A razão entre a proteína pro-apoptótica Bax e o seu homólogo anti-apoptótico Bcl-2 é um dos principais fatores que determinam a resistência celular a estímulos que possam induzir a morte celular (135). Outra via envolvida nos processos apoptóticos é a ativação da enzima caspase-3. Esta enzima é responsável pela clivagem da poli (adenosina difosfato-ribose) polimerase (PARP), que catalisa a adição de poli (adenosina difosfato-ribose) a várias proteínas nucleares e está envolvida no processo de reparação do ADN, utilizando nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) como substrato (136).

De acordo com um estudo realizado por Vela-Navarrete *et al.*, o índice apoptótico, i.e., a razão Bax/Bcl-2, aumentou significativamente nos tecidos prostáticos transuretrais obtidos de homens com HBP sintomática após tratamento com 320 mg de Permixon® diariamente durante 3 meses, em comparação com o grupo não tratado (134). Além disso, no mesmo estudo, os

níveis da forma intacta de PARP de 116 quilodaltons (kDa), substrato da caspase-3, foram significativamente reduzidos no tecido prostático dos pacientes tratados com *S. repens*, em relação ao grupo de controlo. Estes resultados sugerem que a atividade da caspase-3 é aumentada na presença do extrato de *S. repens* nos tecidos prostáticos, contribuindo para o aumento da apoptose celular na próstata (134).

Vacherot *et al.* compararam as taxas de proliferação celular e apoptose em tecidos prostáticos normais e em tecidos de pacientes com HBP, que foram tratados ou não com o extrato de *S. repens* durante 3 meses (137). Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre o índice de proliferação e o índice apoptótico, tanto nas células epiteliais como nas estromais, sugerindo um equilíbrio entre os processos de apoptose e proliferação na próstata normal. Contudo, nos tecidos com HBP, o índice proliferativo encontrava-se significativamente mais alto que o apoptótico, em relação aos tecidos prostáticos normais. Além disso, o tratamento com o extrato de *S. repens* (Permixon[®]) foi capaz de inverter a razão entre o índice apoptótico e o índice proliferativo observada na HBP. O índice apoptótico foi significativamente maior do que o índice proliferativo, tanto nas células epiteliais quanto nas estromais, aumentando 5,5 e 8,8 vezes, respetivamente. Em contraste, o extrato de *S. repens* reduziu o índice proliferativo em ambos os compartimentos celulares (epitelial e estromal) em 7,7 e 4,9 vezes, respetivamente, em comparação com o grupo não tratado (137).

Outros estudos *in vitro* sugerem que diversos mecanismos adicionais podem estar envolvidos nos efeitos anti-proliferativos. De acordo com estudo de Vacher *et al.*, a adição do extrato de *S. repens* (Permixon[®]), em concentrações de 1 a 10 mg/L, em células de ovário de hamster chinês inibiu os efeitos da prolactina sobre a condução de iões de potássio, a atividade da proteína quinase C e as concentrações intracelulares de cálcio. Estas observações sugerem que o extrato pôde inibir o crescimento prostático induzido pela prolactina ao interferir em várias etapas do processo de sinalização dos recetores de prolactina (138).

Os fatores de crescimento desempenham um papel importante no desenvolvimento da HBP, sendo que o fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês *Epidermic Growth Factor*) e o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF, do inglês *Basic Fibroblastic Growth Factor*) demonstraram induzir um aumento na proliferação das células da próstata, variando de 30% a 200% em relação ao valor basal (139). Nesse sentido, Paubert-Braquet *et al.* investigaram o efeito do extrato de *S. repens* na proliferação de células prostáticas estimulada por bFGF e EGF, utilizando amostras de biopsia de tecido adenomatoso prostático. O referido extrato demonstrou atividade inibitória sobre a proliferação celular induzida por ambos os fatores de crescimento (bFGF e EGF) de forma proporcional à dose administrada, sendo esse efeito observado

principalmente no epitélio glandular (139). Além disso, os efeitos dos principais componentes do extrato de *S. repens* na proliferação das células basais e induzida pelo bFGF também foram investigados. Tanto o extrato quanto as suas frações (saponificável e não saponificável) não demonstraram efeito sobre a proliferação celular a nível basal, no entanto, foi observada uma inibição acentuada da proliferação celular induzida por bFGF na presença dessas frações (139).

4.5 Propriedades farmacocinéticas

Existem dados muito limitados sobre as propriedades farmacocinéticas do extrato de *S. repens*, uma vez que este extrato é composto por uma mistura complexa de diferentes compostos bioativos, tornando-se difícil avaliar o seu perfil farmacocinético na sua totalidade (12,140).

O extrato lípido-esterólico de *S. repens* (i.e., extrato em hexano, Permixon[®]) apresenta um tropismo significativo pelo tecido prostático, tanto em animais como em seres humanos (140). Aliás, a distribuição tecidual do extrato foi avaliada em ratos com proliferação fibromuscular experimentalmente induzida, após a administração oral do extrato suplementado com ácido oleico, ácido láurico ou β -sitosterol marcados radioativamente. A absorção de radioatividade obtida foi significativamente maior na próstata em comparação com o fígado e outros tecidos geniturinários, como as vesículas seminais, demonstrando um tropismo associado (141).

Adicionalmente, as concentrações plasmáticas de um componente não especificado do extrato de *S. repens* foram medidas em voluntários jovens e saudáveis (n=12) após a administração de uma única dose oral de 320 mg, em jejum. A concentração plasmática máxima (C_{máx}) de 2,6 mg/L foi alcançada em 1,5 horas após a administração da dose. A área sob a curva média (de concentração *versus* tempo) foi de 8,2 miligramas por hora por litro (mg.h/L) e o tempo de semi-vida obtido foi de 1,9 horas (12,140). Em outro grupo de voluntários saudáveis (n=24), foi administrada uma dose única de 160 mg do extrato, contendo 5 mg de ácido láurico e ácido mirístico radiomarcados. A concentração máxima foi alcançada em aproximadamente 3 horas após a administração (12).

Por outro lado, foi observado que o extrato em hexano de *S. repens* não exerceu qualquer efeito sobre a farmacocinética do Midazolam/Alprazolam, da cafeína, da Clorzoxazona ou do Dextrometorfano, que são metabolizados pelas isoenzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 e CYP2D6, respetivamente (12).

4.6 Eficácia clínica sobre a Hiperplasia Benigna da Próstata

A eficácia terapêutica do extrato de *S. repens* em homens com HBP sintomática tem sido alvo de estudo ao longo dos anos em vários estudos clínicos. Nestes estudos, a eficácia do extrato de *S. repens* é comparada com placebo e com a terapêutica convencional, como os antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1 e os inibidores da 5-AR, assim como com a combinação terapêutica de ambos.

Contudo, verifica-se que o tipo de extrato utilizado varia entre os estudos. Além disso, é de notar que existem diferenças na composição fitoquímica entre os vários extratos de *S. repens*, o que significa que os resultados observados com uma marca ou tipo de extrato não podem ser extrapolados para outras marcas ou tipos de extrato (142).

De acordo com o estudo realizado por Ye *et al.* (143), a eficácia do extrato de *S. repens* foi avaliada em homens com HBP, os quais foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: um grupo em tratamento com o extrato de *S. repens*, com uma toma diária de 320 mg e um grupo placebo (sem tratamento), durante 24 semanas. Neste estudo, a eficácia foi avaliada por meio de vários parâmetros (143):

- Parâmetros primários – Avaliar mudanças observadas no “score” do IPSS e no fluxo urinário máximo (Q_{máx}) em comparação com a situação inicial;
- Parâmetros secundários – Destes parâmetros estão incluídos a melhoria dos “scores” dos sintomas de armazenamento e de esvaziamento, o volume da próstata, a frequência urinária e o nível total do PSA. Também foram avaliados outros parâmetros como a qualidade de vida assim como função sexual dos pacientes por meio de dois questionários, o MSF-4 (do inglês *Male Sexual Function 4 items*) e o IIEF-5 (do inglês *International Index of Erectile Function 5*).

Relativamente aos parâmetros primários de eficácia, foi observada uma melhoria significativa no fluxo urinário máximo no grupo tratado com o extrato de *S. repens*. O fluxo urinário máximo no grupo tratado com *S. repens* aumentou após duas semanas de tratamento, aumentando de 11,34 mL/s para 12,44 mL/s. Após as 24 semanas, o aumento observado no fluxo urinário máximo no grupo tratado com *S. repens* foi significativamente maior do que o grupo placebo (4,09 mL/s e 0,93 mL/s, respetivamente), sendo 4,6 vezes superior ao aumento registado após 2 semanas (143). As alterações observadas no “score” do IPSS mostraram que ambos os grupos apresentaram uma melhoria evidente no IPSS, sendo que o grupo tratado com *S. repens* demonstrou ter um início de ação rápida. Foi observada uma diminuição significativa

do IPSS no grupo tratado com *S. repens* logo após 2 semanas, comparativamente ao grupo placebo (1,83 versus 0,94). Adicionalmente, a alteração observada no IPSS desde o primeiro dia até o final do estudo (após 24 semanas) foi significativamente superior no grupo tratado com *S. repens*, havendo uma redução de 4,39 pontos, enquanto o grupo placebo mostrou uma redução de 1,62 pontos (143).

Quanto aos parâmetros secundários de eficácia, houve uma tendência geral de melhoria progressiva nos “scores” relativos aos sintomas de armazenamento e de esvaziamento ao longo do estudo. No entanto, a melhoria foi mais pronunciada entre os pacientes tratados com o extrato de *S. repens*, pelo que após 24 semanas observou-se uma redução significativa nos “scores” dos sintomas de armazenamento e de esvaziamento no valor de 1,82 e 1,99 pontos, respetivamente, em comparação com o grupo placebo (0,58 e 0,65 pontos, respetivamente). Contudo, não se observou qualquer melhoria evidente nos restantes parâmetros como o volume da próstata, a frequência urinária e o nível total do PSA em comparação com os valores iniciais. Além disso, não se observaram diferenças nas mudanças desses parâmetros entre os dois grupos (143).

Em termos de qualidade de vida, houve uma melhoria positiva no “score” relativo à qualidade de vida dos pacientes de ambos os grupos. No entanto, os pacientes tratados com o extrato de *S. repens* apresentaram uma redução mais significativa deste “score” em comparação com o grupo placebo após 12 semanas de tratamento. O grupo tratado com *S. repens* demonstrou uma redução de 3,94 para 3,15 pontos, enquanto o grupo placebo reduziu de 3,92 para 3,47 pontos (143). Além disso, após 24 semanas observou-se uma redução significativa de 1,11 pontos em relação ao valor inicial dos pacientes tratados com *S. repens*, comparativamente ao grupo placebo (com uma redução de 0,64 pontos) (143).

A função sexual dos pacientes, assim como a função erétil apresentaram uma melhoria significativa após 12 semanas, com uma redução de 12,09 para 11,59 pontos na pontuação do MSF-4 e, após 24 semanas, observou-se um aumento de 31,39 para 33,89 pontos na pontuação do IIEF-5. Contudo, estas alterações apenas foram observadas nos pacientes tratados com o extrato de *S. repens*, enquanto no grupo placebo não se observou nenhuma melhoria significativa (143).

De acordo com os resultados obtidos por Ye *et al.* (143), o extrato de *S. repens* demonstra ser efetivo e superior no tratamento de homens com STUI associados à HBP, tanto clinicamente como estatisticamente, em relação ao placebo, contribuindo para o aumento do alívio dos sintomas urinários, da qualidade de vida e da função sexual e erétil masculina ao longo do tempo (144). Contudo, neste estudo não foram incluídos pacientes com um IPSS superior a 19

pontos, sendo necessários estudos adicionais de modo a avaliar a eficácia de *S. repens* em pacientes com sintomas urinários graves e determinar a sua capacidade de adiar a intervenção cirúrgica nestes pacientes (143).

A eficácia do extrato de *S. repens*, em especial o Permixon[®], foi também avaliada por Alcaraz *et al.* (142), comparativamente à vigilância ativa (142). Este estudo teve como objetivo investigar se seis meses de tratamento com o extrato de *S. repens*, em homens com STUI moderado ou grave associado à HBP, pode melhorar os sintomas assim como a qualidade de vida dos pacientes, sem afetar negativamente a função sexual, em comparação com o grupo em vigilância ativa (i.e., monitorização periódica da progressão da doença sem intervenção farmacológica, na qual podem ser implementadas alterações comportamentais/estilo de vida). A avaliação da eficácia foi feita através da observação de diferenças na pontuação em questionários relativos aos sintomas (IPSS) e qualidade de vida (BII, do inglês *Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index*) ao fim de seis meses, de acordo com os resultados obtidos do estudo QUALIPROST (142). O BII é um questionário autoaplicado composto por 4 perguntas que avaliam o impacto dos sintomas urinários em termos de desconforto físico, preocupações com a saúde, incómodo ao urinar e interferência nas atividades diárias durante o último mês. Uma melhoria superior a 0,4 pontos na pontuação é considerada clinicamente relevante (142).

Neste estudo, foi observado uma melhoria tanto no “score” dos sintomas (IPSS) como na qualidade de vida dos pacientes de ambos os grupos após 6 meses de acompanhamento. A melhoria observada no IPSS foi mais significativa no grupo tratado com o extrato da planta, com uma redução média de 3,8 pontos, em comparação com grupo em vigilância ativa, com uma redução de 2,2 pontos. Estas alterações correspondem a uma redução percentual média no IPSS de 25% e 15,3%, respetivamente (142).

Relativamente à qualidade de vida, observou-se uma melhoria mais significativa no grupo tratado com *S. repens*, com uma alteração média de 1,8 pontos na pontuação do questionário BII, representando uma melhoria de 30%. O grupo em vigilância ativa demonstrou uma melhoria de apenas 1 ponto, correspondendo a uma melhoria de 17,5%. Além disso, o grupo tratado com o extrato da planta apresentou melhorias significativamente maiores em 3 dos 4 itens avaliados no questionário BII, em comparação com o grupo em vigilância ativa, incluindo a preocupação com a saúde, desconforto ao urinar e o impacto nas atividades diárias, resultando numa maior diminuição da pontuação (142).

De acordo com este estudo, após seis meses de acompanhamento, os pacientes em tratamento com o extrato de *S. repens* relataram melhores resultados em termos de sintomas e

qualidade de vida em relação aos pacientes em vigilância ativa (142). Aliás, a melhoria nos sintomas observada neste estudo foi semelhante àquela observada em outros estudos. Em particular, Debruyne *et al.* reportaram uma diminuição de 4,4 pontos no “score” do IPSS em pacientes que receberam o extrato de *S. repens* após 12 meses de tratamento (144), e Latil *et al.* demonstraram uma redução de 4,3 pontos no IPSS em pacientes tratados com o extrato desta planta (145).

Adicionalmente, a redução de 1,8 pontos no BII observada no grupo tratado com *S. repens* é comparável àquela observada com outros medicamentos utilizados no tratamento da HBP, como a Dutasterida e a Tansulosina, que apresentaram diminuições de 1,7 e 1,5 pontos, respetivamente, após 2 anos de tratamento, de acordo com o estudo COMBAT (146).

Alcaraz *et al.* (142) concluíram que o extrato de *S. repens*, como uma opção inicial de tratamento em homens com sintomas urinários moderados a graves associados à HBP, apresenta vantagens relevantes em comparação com a vigilância ativa, uma vez que está associado a melhorias clinicamente significativas nos sintomas urinários e na qualidade de vida (142).

A eficácia do tratamento com o extrato de *S. repens* em monoterapia foi também comparada com a monoterapia com Tansulosina, no que diz respeito às alterações observadas nos sintomas urinários bem como na qualidade de vida dos pacientes após seis meses de tratamento. De acordo com o estudo QUALIPROST e a análise subsequente realizada por Alcaraz *et al.* (147), ambos os tratamentos demonstraram uma eficácia semelhante em termos de melhoria dos sintomas urinários e qualidade de vida, contudo o tratamento com o extrato de *S. repens* foi associado a menos efeitos adversos (147).

Para além disso, observou-se uma redução de 5,0 pontos no IPSS no grupo tratado com Tansulosina (TAM) (0,4 mg/dia), enquanto no grupo tratado com *S. repens* (HESr) (320 mg/dia, duas vezes 160 mg) foi observada uma redução de 4,5 pontos (147). No que toca à qualidade de vida dos pacientes, foi observada uma melhoria semelhante na qualidade de vida em ambos os grupos. No grupo tratado com Tansulosina, houve uma redução de 2,3 pontos na pontuação do questionário BII, enquanto no grupo tratado com *S. repens* houve uma redução de 2,2 pontos (147).

Através da análise das alterações observadas nos “scores” do IPSS com base na gravidade dos sintomas iniciais, tanto os pacientes com sintomas moderados (IPSS >8 e <19) como os pacientes com sintomas graves (IPSS ≥19) apresentaram melhorias, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos TAM e HESr (148). No entanto, os pacientes que apresentavam uma maior gravidade inicial dos sintomas (IPSS ≥19) registaram uma melhoria

mais acentuada, com uma redução média de 7,8 e 7,9 pontos para os grupos TAM e HESr, respetivamente. Por outro lado, nos pacientes com sintomas moderados (IPSS >8 e <19), observou-se uma redução de 3,7 e 3,3 pontos, respetivamente (147).

Um padrão semelhante foi observado ao analisar os resultados por tipo de sintoma (armazenamento ou esvaziamento). Nos pacientes com sintomas moderados iniciais, o “score” do IPSS relativo aos sintomas de armazenamento sofreu uma redução de 1,6 pontos em ambos os grupos de tratamento, enquanto nos pacientes com uma maior gravidade inicial dos sintomas, observou-se uma redução de 3,1 e 3,2 pontos para os grupos TAM e HESr, respetivamente. Relativamente ao “score” dos sintomas de esvaziamento, os pacientes com sintomas moderados tratados com Tansulosina e *S. repens* demonstraram uma redução de 2,1 e 1,8 pontos, respetivamente, enquanto os pacientes com sintomas mais graves mostraram uma melhoria de 4,7 pontos em ambos os grupos (147).

De acordo com algumas revisões sistemáticas, o extrato de *S. repens* em hexano demonstrou ser eficaz na redução da noctúria e na melhoria do fluxo urinário máximo em comparação com placebo, sendo, em termos de eficácia, semelhante à Tansulosina e aos inibidores da 5-AR no alívio dos STUIs (148,149).

De acordo com o estudo de Carraro *et al.* (150), ambos os grupos tratados com *S. repens* e Finasterida demonstraram uma melhoria eficaz dos sintomas e da qualidade de vida, com uma redução de 6,2 pontos para o extrato de *S. repens* e 6,6 pontos para a Finasterida no IPSS, e uma redução de 1,5 e 1,6 pontos no item do questionário relativo à qualidade de vida, respetivamente (150). Contudo, neste estudo foi observado um maior aumento do Q_{máx} no grupo tratado com Finasterida (3,8 mL/s), em comparação com o grupo tratado com *S. repens* (3,1 mL/s), assim como uma maior diminuição do volume prostático, correspondendo uma diminuição de 6% e 18% para o grupo tratado com *S. repens* e Finasterida, respetivamente (150). Adicionalmente, houve uma redução significativa nos valores séricos de PSA no grupo tratado com Finasterida em comparação com o grupo tratado com *S. repens*, cujos níveis permaneceram relativamente estáveis ao longo do estudo (150). A estabilização dos níveis séricos de PSA observada nos pacientes tratados com *S. repens* pode corresponder a uma indicação da ausência de progressão da HBP (151).

Os tratamentos farmacológicos são geralmente prescritos como monoterapia para pacientes com STUIs leves a moderados associados à HBP. No entanto, para os pacientes que apresentam uma melhoria insuficiente e/ou têm um agravamento dos sintomas, poderá ser necessário recorrer à combinação da terapêutica (8). A combinação terapêutica mais utilizada é junção de um antagonista dos recetores adrenérgicos α_1 com um inibidor da 5-AR (8). Contudo, esta

combinação está associada a uma maior taxa de ocorrência de efeitos adversos em comparação com o seu uso isolado (8). Embora o extrato de *S. repens* tenha demonstrado ser tão eficaz quanto os bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$ e os 5-ARI quando utilizado em monoterapia ao longo de um período de 6 meses (147,150), é necessário analisar a sua eficácia quando utilizado em combinação com a terapêutica convencional para a HBP.

Nesse sentido, foi avaliada a eficácia da combinação do extrato de *S. repens* (320 mg/dia) com Tansulosina (0,4 mg/dia) (TAM+HESr) em comparação com a associação de Tansulosina e um inibidor da 5 α -redutase (TAM+5ARI), durante um período de seis meses (152). De acordo com os dados do estudo QUALIPROST e a análise subsequente realizada por Alcaraz *et al.* (152), os pacientes em ambos os grupos mostraram uma melhoria semelhante na eficácia dos sintomas e na qualidade de vida. Além disso, observou-se uma redução no “score” do IPSS de 6,7 pontos no grupo TAM+HESr, em comparação com uma redução de 7,7 pontos no grupo TAM+5ARI. Em relação à qualidade de vida, o grupo TAM+HESr demonstrou uma melhoria com a redução de 2,9 pontos na pontuação do questionário BII, enquanto no grupo TAM+5ARI, observou-se uma redução de 3,1 pontos (152).

Adicionalmente, a redução de 6,7 pontos no IPSS observada naquele estudo com a combinação do extrato de *S. repens* e Tansulosina é semelhante à observada em estudos anteriores que avaliaram a combinação de um bloqueador adrenérgico $\alpha 1$ com o extrato. Por exemplo, Boeri *et al.* demonstraram que, após um acompanhamento médio de 13,5 meses, houve uma melhoria na pontuação do IPSS nos pacientes tratados com a combinação de Silodosina e *S. repens*, correspondendo a uma redução de 6,4 pontos no IPSS, comparativamente aos pacientes tratados com Silodosina em monoterapia (com uma redução de 3,2 pontos) (153).

Assim, de acordo com os resultados demonstrados neste estudo, o uso da combinação do extrato de *Serenoa repens* com a Tansulosina pode ser considerado uma boa alternativa para os pacientes com sintomas urinários moderadamente graves associados à HBP e que não estão em risco de progressão da doença. Esta combinação pode proporcionar um alívio adicional dos sintomas, uma vez que a sua eficácia demonstrou ser semelhante à da combinação de Tansulosina com um inibidor de 5 α -redutase (152).

4.7 Segurança e tolerabilidade

Nas últimas décadas, a maioria das evidências disponíveis na literatura sobre *S. repens*, diz respeito à avaliação da sua eficácia, derivada de estudos clínicos, nos quais a segurança não é exaustivamente analisada devido às limitações dos ensaios clínicos (i.e., população amostral pequena e altamente selecionada, com período de seguimento curto). Contudo, alguns estudos clínicos, têm demonstrado que o extrato de *S. repens* (em especial, aquele obtido em hexano) é geralmente bem tolerado em homens com HBP sintomática, estando associado a poucos efeitos adversos. (8,9,10,12,143,151,154)

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados estão associados ao sistema gastrointestinal, incluindo dor abdominal, diarreia e náuseas, especialmente quando a administração é feita em jejum, e dores de cabeça (8,9,10,12,154,155). Além disso, também foram reportados outros efeitos adversos, com menor frequência, tais como erupção cutânea, ginecomastia reversível, aumento da γ -glutamyltranspeptidase e aumento das transaminases (12). No entanto, estes efeitos adversos são geralmente ligeiros, autolimitados e reversíveis, sendo que a maioria das reações adversas reportadas (mais de 50%) foram completamente resolvidas e/ou melhoraram em mais de 40% dos casos (154).

Alguns Resumos das Características do Medicamento (RCM) de produtos já comercializados reportaram o aumento da pressão arterial e efeitos oculares (i.e., ocorrência de IFIS durante a extração de catarata) como possíveis efeitos adversos. Além disso, os efeitos indesejáveis mencionados nos RCM de extratos obtidos com hexano comercializados de *S. repens* são descritos com mais detalhe, comparativamente aos extratos etanólicos (9).

De acordo com o estudo QUALIPROST (do inglês *The Quality of Life in Benign Prostatic Hyperplasia*), o qual teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do extrato de *S. repens* no tratamento da HBP em relação à terapêutica convencional, o extrato da *S. repens* demonstrou-se não só igualmente eficaz como também mais tolerável que a terapêutica convencional (i.e., bloqueadores adrenérgicos α e 5-ARI) (156). Neste estudo, a incidência geral de efeitos adversos foi de 1% para o extrato hexânico de *Serenoa repens*, 16% para os bloqueadores adrenérgicos α e 14% para os 5-ARI. Além disso, também foi analisada a eficácia e segurança da combinação do extrato com Tansulosina em relação à terapêutica combinada de Tansulosina + 5-ARI. Os pacientes de ambos os grupos demonstraram melhorias semelhantes nos sintomas e na qualidade de vida, embora tenham sido observados significativamente mais efeitos adversos com a combinação de Tansulosina e 5-ARI, especialmente relacionados com a função sexual (156).

Adicionalmente, foi demonstrado que os homens em tratamento farmacológico para HBP preferem opções terapêuticas com um baixo risco de efeitos adversos, sendo que até 93% preferem tratamentos sem impacto na função sexual. Nesse contexto, o extrato de *S. repens* não só demonstrou uma boa eficácia na redução dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida em pacientes com HBP, como também apresentou efeitos adversos mínimos, sem comprometimento da função sexual (152). O extrato em hexano de *S. repens* é recomendado pela EAU como uma terapêutica alternativa para homens com STUI associados à HBP, que pretendem minimizar o risco de efeitos adversos, em especial aqueles relacionados com a função sexual (8). Além disso, a combinação do extrato de *S. repens* com um bloqueador adrenérgico α não aparenta aumentar o risco de efeitos adversos na função sexual, normalmente associados a esta classe de fármacos (152).

Por outro lado, outro fator importante a ter em consideração é o uso de produtos contendo *S. repens* em combinação com outras terapias farmacológicas, o que pode indicar a presença de comorbidades subjacentes. Estes aspetos são particularmente relevantes do ponto de vista clínico, devido ao potencial para interações farmacológicas e o consequente aumento do risco de efeitos adversos graves (154). Nesse sentido, foram reportados alguns casos de interações farmacológicas do extrato de *S. repens* com fármacos anticoagulantes (9). Um exemplo foi o caso de um paciente de 61 anos em tratamento com varfarina, cujo Rácio Normalizado Internacional (INR, do inglês *International Normalized Ratio*) aumentou após a toma de um produto contendo uma combinação de compostos (*S. repens*, sementes de abóbora e vitamina E). O paciente apresentava um INR estável, aproximadamente 2,4, e aumentou para 3,4 num intervalo de 6 dias após o início do tratamento e normalizou em uma semana após a interrupção da toma do produto (157). Também foi reportado um caso de hemorragia durante uma cirurgia de remoção de tumor cerebral em um paciente que estava a tomar *S. repens* para o tratamento de HBP (158).

De acordo com alguns RCMs, foram reportados casos de interações suspeitas com a varfarina, com valores elevados de INR descritos. Contudo, o mecanismo sinérgico dessas possíveis interações não está bem definido (9). Além disso, o extrato de *S. repens* pode interferir na eficácia de medicamentos hormonais, como as pílulas contraceptivas ou terapia de substituição hormonal, devido aos seus efeitos anti-androgénicos (155). *Serenoa repens* não apresenta um efeito clinicamente relevante na maioria das isoenzimas do citocromo P450, e não foram encontradas outras interações com *S. repens* (9).

De acordo com o estudo CAMUS (do inglês *Complementary and Alternative Medicine for Urological Symptoms*), a utilização do extrato (etanólico) de *S. repens* em doses até 3 vezes

superiores à dose clínica padrão (320 mg diários), não demonstrou sinais de toxicidade ao longo de um período de 18 meses (159).

O extrato de *S. repens* está contra-indicado em caso hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes utilizados na preparação do produto (155). Relativamente à sua segurança na população pediátrica, o extrato desta planta não deve ser utilizado em crianças (inferior a 12 anos) (10,155). Foi reportado um caso de uma menina de 11 anos com eflúvio telógeno, i.e., perda excessiva de cabelos na fase telógena do ciclo capilar, que após dois meses de tratamento com um suplemento alimentar contendo cerca 30% *S. repens* começou a experienciar afrontamentos. Posteriormente, após a descontinuação do produto, os sintomas desapareceram. Além disso, a menina teve a primeira menstruação 45 dias após suspender o tratamento, apresentando um período menstrual de duração irregular e um volume anormal de perda de sangue. Adicionalmente, a correlação entre o aparecimento de afrontamentos e o uso de *S. repens* foi avaliada através da escala de probabilidade de Naranjo, obtendo-se uma pontuação de 6, sugerindo uma relação de causalidade provável (9).

Durante a gravidez, a utilização do extrato de *Serenoa repens* não é recomendada, uma vez que não existem dados disponíveis que estabeleçam a sua segurança, além dos seus efeitos no metabolismo de androgénios e estrogénios (10,160).

Relativamente à sua segurança durante a amamentação, não foram encontrados dados publicados sobre a excreção no leite materno. Não há um risco significativo quando o produto é usado topicamente, desde que não seja aplicado na região do peito. O uso moderado não apresenta um risco considerável durante a amamentação, no entanto pode ser aconselhável evitar o seu uso durante o período neonatal (primeiro mês após o nascimento) e em casos de prematuridade. Contudo, visto que não existem estudos clínicos sobre a sua segurança na amamentação, a sua utilização não é recomendada. (161). Para além disso, não existe uma justificação para o uso terapêutico do extrato de *S. repens* durante a gravidez e amamentação (10).

5. Conclusão

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) constitui uma das condições urológicas mais prevalentes entre homens de idade mais avançada. Esta patologia é caracterizada pela proliferação das células estromais e epiteliais na zona de transição da próstata, contribuindo para o aparecimento de sintomas do trato urinário inferior (STUI), que têm um impacto significativamente negativo na função sexual e na qualidade de vida dos doentes. A sua etiologia não está totalmente esclarecida, no entanto é proposto que este crescimento esteja relacionado com um aumento da hormona di-hidrotestosterona (DHT), resultante da conversão da testosterona pela enzima 5α -redutase, processos inflamatórios, estrogénios e seus recetores, fatores genéticos, insulina e fatores de crescimento do tipo insulina. Embora a HBP, por si só, não seja uma condição fatal, o desconforto e o impacto causado na qualidade de vida dos pacientes podem ser significativos, estimulando a procura por tratamentos eficazes e seguros. A prevenção e o tratamento da HBP desempenham um papel crucial devido ao impacto negativo que esta patologia pode ter na saúde pública, considerando o envelhecimento populacional global. Assim, a HBP, além de reduzir a qualidade de vida dos doentes, também aumenta o custo com cuidados de saúde e intervenções médicas, contribuindo para uma sobrecarga significativa para os sistemas de saúde a nível mundial.

A terapêutica para a HBP tem como objetivo reduzir a sintomatologia, melhorar a qualidade de vida do homem e prevenir o aparecimento de futuras complicações. Atualmente, existem diversas opções de acordo com a gravidade dos sintomas. A primeira linha de tratamento consiste em alterações comportamentais e no estilo de vida, seguida da terapêutica farmacológica, onde se incluem os antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1 , os inibidores da 5α -redutase (5-ARI), os inibidores da fosfodiesterase-5, os antagonistas dos recetores muscarínicos e agonistas beta-3. Em casos mais severos, poderá ser necessária intervenção cirúrgica. Estas opções podem ser utilizadas em monoterapia ou em terapia combinada, com o intuito de retirar uma maior vantagem dos seus mecanismos de ação distintos. Contudo, a terapêutica convencional, tanto em monoterapia como combinada, está associada a uma maior ocorrência de efeitos adversos, sobretudo relacionados com a função sexual, especialmente quando se associa bloqueadores adrenérgicos α_1 com 5-ARI.

No âmbito do tratamento da HBP, *S. repens* tem emergido como uma alternativa terapêutica eficaz e segura. De acordo com vários estudos, o extrato de *S. repens* tem demonstrado benefícios significativos na redução dos sintomas urinários, graças às suas propriedades anti-androgénicas, anti-inflamatórias, anti-proliferativas e pro-apoptóticas, contribuindo para o

alívio dos sintomas associados e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. O extrato de *S. repens*, em comparação com a terapêutica convencional, pode apresentar uma vantagem relevante, uma vez que a sua eficácia é semelhante à da terapêutica convencional, contudo possui um perfil de tolerabilidade e segurança mais favorável, estando associado a menos efeitos adversos, minimizando impactos negativos sobre a função sexual e, conseqüentemente, melhorando a adesão ao tratamento. Os efeitos adversos mais frequentemente reportados com o uso de *S. repens* são de origem gastrointestinal, incluindo dor abdominal, diarreia e náuseas, especialmente quando a administração é feita em jejum, e dores de cabeça. No entanto, estas reações adversas são geralmente classificadas como ligeiras, autolimitadas e reversíveis.

Assim, a utilização de *S. repens* no tratamento da HBP representa uma opção terapêutica com potencial para melhorar os sintomas urinários e a qualidade de vida dos pacientes com HBP, particularmente em situações onde outras opções terapêuticas são limitadas ou apresentam efeitos adversos significativos e desconfortáveis para os pacientes. Apesar desta evidência que se tem observado ao longo dos estudos clínicos que se têm vindo a desenvolver, convém salientar que mais estudos clínicos devem ser feitos.

Em conclusão, será essencial a realização de ensaios clínicos mais abrangentes e de maior duração, de modo a validar os efeitos terapêuticos do extrato de *S. repens* na HBP, bem como investigar novos mecanismos de ação e o seu potencial em terapias combinadas.

6. Referências bibliográficas

1. Ng M., Leslie S.W., & Baradhi K.M. (2024). Benign prostatic hyperplasia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>
2. Figueiredo, A., Miguel, P., Príncipe, P., Nogueira, R., Lopes T., & Maricoto, T. (2017). Sintomas do trato urinário inferior (LUTS) no homem: inclui hiperplasia benigna da próstata, exclui origem neurológica ou maligna. *Protocolos clínicos*. Springer Healthcare Ibérica. Disponível em: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2019/04/Protocolos2.0.pdf>
3. Haile, E. S., Sotimehin, A. E., & Gill, B. C. (2024). Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 91, 163–170. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23027>
4. Manov, J. J., Mohan, P. P., Kava, B., & Bhatia, S. (2020). Benign prostatic hyperplasia: A brief overview of pathogenesis, diagnosis, and current state of therapy. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 23. <https://doi.org/10.1016/j.tvir.2020.100687>
5. Gratzke, C., Bachmann, A., Descazeaud, A., Drake, M. J., Madersbacher, S., Mamoulakis, C., Oelke, M., Tikkinen, K. A. O., & Gravas, S. (2015). EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European Urology*, 67, 1099–1109. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.038>
6. Awedew, A. F., Han, H., Abbasi, B., Abbasi-Kangevari, M., Ahmed, M. B., Almidani, O., Amini, E., Arabloo, J., Argaw, A. M., Athari, S. S., Atlaw, D., Banach, M., Barrow, A., Bhagavathula, A. S., Bhojaraja, V. S., Bikbov, B., Bodicha, B. B. A., Butt, N. S., Caetano dos Santos, F. L., ... & Dirac, M. A. (2022). The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Healthy Longevity*, 3, e754–e776. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00213-6](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00213-6)
7. Sun, J., & Zhang, X. (2014). Pharmacotherapy and herbal treatment of benign prostatic hyperplasia. *Frontiers in Bioscience*, 19, 789-797. <https://doi.org/10.2741/4246>
8. Hashim, H., Herrmann, T., Malde, S., Netsch, C., de Nunzio, C., Rieken, M., Sakalis, V., Tutolo Guidelines Associates, M., Baboudjian, M., Bhatt, N., Creta, M., Karavitakis, M., & Moris, L. (2024). *Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) EAU Guidelines on*.
9. Medicines Agency, E. (2015). *Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)*. www.ema.europa.eu/contact
10. WHO. World Health Organization. Monographs of selected medicinal plants. *Fructus *Serenoae repentis**. (2002); 2:285-299.
11. Marti, G., Joulia, P., Amiel, A., Fabre, B., David, B., Fabre, N., & Fiorini-Puybaret, C. (2019). Comparison of the phytochemical composition of *Serenoa repens* extracts by a multiplexed metabolomic approach. *Molecules*, 24. <https://doi.org/10.3390/molecules24122208>
12. Blair, H. A. (2022). Hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®): A review in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Drugs and Aging*, 39, 235–243. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00924-3>

13. Bhavsar, A., & Verma, S. (2014). Anatomic imaging of the prostate. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/728539>
14. Ittmann, M. (2018). Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8, a030346. Editores Shen M. M., Rubin M. A., Cold Spring Harbor Laboratory Press. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030346>
15. CDC. What is prostate cancer? [Internet]. Centers for disease control and prevention. 2019. [Acesso em 18 fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.cdc.gov/cancer/prostate/basic_info/what-is-prostate-cancer.htm
16. Francis, J. C., & Swain, A. (2018). Prostate organogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030353>
17. Joseph, D. B., Turco, A. E., Vezina, C. M., & Strand, D. W. (2021). Progenitors in prostate development and disease. *Developmental Biology*, 473, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2020.11.012>
18. Vickman, R. E., Franco, O. E., Moline, D. C., Vander Griend, D. J., Thumbikat, P., & Hayward, S. W. (2020). The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian Journal of Urology*, 7, 191–202. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.003>
19. Aaron, L. T., Franco, O. E., & Hayward, S. W. (2016). Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*, 43, 279–288. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.012>
20. Strand, D. W., Costa, D. N., Francis, F., Ricke, W. A., & Roehrborn, C. G. (2017). Targeting phenotypic heterogeneity in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*, 96, 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2017.07.005>
21. Hoeh, B., Wenzel, M., Hohenhorst, L., Köllermann, J., Graefen, M., Haese, A., Tilki, D., Walz, J., Kosiba, M., Becker, A., Banek, S., Kluth, L. A., Mandel, P., Karakiewicz, P. I., Chun, F. K. H., & Preisser, F. (2022). Anatomical fundamentals and current surgical knowledge of prostate anatomy related to functional and oncological outcomes for robotic-assisted radical prostatectomy. *Frontiers in Surgery*, 8. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.825183>
22. Chughtai, B., Forde, J. C., Thomas, D. D. M., Laor, L., Hossack, T., Woo, H. H., Te, A. E., & Kaplan, S. A. (2016). Benign prostatic hyperplasia. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 1–15. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.31>
23. Deb, S., Chin, M. Y., Pham, S., Adomat, H., Hurtado-Coll, A., Gleave, M. E., & Guns, E. S. T. (2021). Steroidogenesis in peripheral and transition zones of human prostate cancer tissue. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms22020487>
24. Henry, G. H., Malewska, A., Joseph, D. B., Malladi, V. S., Lee, J., Torrealba, J., Mauck, R. J., Gahan, J. C., Raj, G. v., Roehrborn, C. G., Hon, G. C., MacConmara, M. P., Reese, J. C., Hutchinson, R. C., Vezina, C. M., & Strand, D. W. (2018). A cellular anatomy of the normal adult human prostate and prostatic urethra. *Cell Reports*, 25, 3530-3542.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.086>
25. Wang, G., Zhao, D., Spring, D. J., & Depinho, R. A. (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Development*, 32, 1105–1140. <https://doi.org/10.1101/gad.315739.118>

26. Panel, G., Lerner, L. B., Barry, M. J., Anurag,;, Das, K., Gandhi, M. C., Kaplan, S. A., Kohler, T. S., Martin, ; Leslie, Parsons, ; J Kellogg, Roehrborn, C. G., Stoffel, J. T., Welliver, C., Mcvary, K. T., Sandhu, J. S., Goueli, R., Bixler, B. R., Kirkby, E., Dahm, P., & Wilt, T. J. (2024). Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline amendment 2023. *The Journal of Urology*, 211, 11-19. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003698>
27. Csikós, E., Horváth, A., Ács, K., Papp, N., Balázs, V. L., Dolenc, M. S., Kenda, M., Glavač, N. K., Nagy, M., Protti, M., Micolini, L., Horváth, G., & Farkas, Á. (2021). Treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs. *Molecules*, 26. <https://doi.org/10.3390/molecules26237141>
28. Abdelmoteleb, H., Jefferies, E. R., & Drake, M. J. (2016). Assessment and management of male lower urinary tract symptoms (LUTS). *International Journal of Surgery*, 25,164–171. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.11.043>
29. Silva MM, Sousa RC. (1999) Benign prostatic hyperplasia. Guidelines and recommendations in urological clinical practice. *Acta Médica Portuguesa*, 12, 103-111. <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/2116>
30. Lepor, H. (2004). Evaluating men with benign prostatic hyperplasia. *Reviews in Urology Bladder Dysfunction*, 6, S8-S15. PMC1472850
31. Miernik, A., & Gratzke, C. (2020). Current treatment for benign prostatic hyperplasia. *Deutsches Arzteblatt International*, 117, 843–854. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0843>
32. Kardasevic, A., & Milicevic, S. (2017). Correlation of subjective symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Medical Archives*, 71, 32–36. [doi: 10.5455/medarh.2017.71.32-36](https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.32-36)
33. Rosen, R., Altwein, J., Boyle, P., Kirby, R. S., Lukacs, B., Meuleman, E., O’Leary, M. P., Puppó, P., Robertson, C., & Giuliano, F. (2003). Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: The multinational survey of the aging male (MSAM-7). *European Urology*, 44, 637–649. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.08.015>
34. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Prostate Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version [Internet]. Bethesda (MD): *National Cancer Institute (US)*. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65915/>
35. Guneyli, S., Ward, E., Thomas, S., Yousuf, A. N., Trilisky, I., Peng, Y., Antic, T., & Oto, A. (2016). Magnetic resonance imaging of benign prostatic hyperplasia. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 22, 215–219. <https://doi.org/10.5152/dir.2015.15361>
36. Lee, S. W. H., Chan, E. M. C., & Lai, Y. K. (2017). The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8>
37. Noweir, A., Abusamra, A., al Zarooni, A., Binbay, M., Doble, A., Tariq, L., Aziz, F., & el Hasnaoui, A. (2022). Prevalence of benign prostatic hyperplasia among the adult general population of five Middle Eastern Countries: Results of the SNAPSHOT programme. *Arab Journal of Urology*, 20, 14–23. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.2010451>
38. Devlin, C. M., Simms, M. S., & Maitland, N. J. (2021). Benign prostatic hyperplasia – what do we know? *BJU International*, 127, 389–399. <https://doi.org/10.1111/bju.15229>

39. Madersbacher, S., Sampson, N., & Culig, Z. (2019). Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: A mini-review. *Gerontology*, 65, 458–464. <https://doi.org/10.1159/000496289>
40. Stewart, K. L., & Lephart, E. D. (2023). Overview of BPH: Symptom relief with dietary polyphenols, vitamins and phytochemicals by nutraceutical supplements with implications to the prostate microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*, 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24065486>
41. Naamneh Elzenaty, R., du Toit, T., & Flück, C. E. (2022). Basics of androgen synthesis and action. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101665>
42. Matuszewska, A., Kowalski, K., Jawień, P., Tomkalski, T., Gawel-Dąbrowska, D., Merwid-Ląd, A., Szeląg, E., Błaszczak, K., Wiatrak, B., Danielewski, M., Piasny, J., & Szeląg, A. (2023). The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men with schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24076492>
43. Stamatziades, G. A., & Kaiser, U. B. (2018). Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 463, 131–141. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.015>
44. Tong, Y., & Zhou, R. Y. (2020). Review of the roles and interaction of androgen and inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Mediators of Inflammation*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7958316>
45. Baynes, A., Montagut Pino, G., Duong, G. H., Lockyer, A. E., McDougall, C., Jobling, S., & Routledge, E. J. (2019). Early embryonic exposure of freshwater gastropods to pharmaceutical 5-alpha-reductase inhibitors results in a surprising open-coiled “banana-shaped” shell. *Scientific Reports*, 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52850-x>
46. Wang, K., Fan, D. D., Jin, S., Xing, N. Z., & Niu, Y. N. (2014). Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. *Asian Journal of Andrology*, 16, 274–279. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.123664>
47. Heemers, H. v., & Tindall, D. J. (2007). Androgen receptor (AR) coregulators: A diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocrine Reviews*, 28, 778–808. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0019>
48. Jin, H. J., Kim, J., & Yu, J. (2013). Androgen receptor genomic regulation. *Translational Andrology and Urology*, 2, 158–177. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2013.09.01>
49. Feldman BJ, Feldman D. (2001) The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*, 1, 34–45. <https://doi.org/10.1038/35094009>
50. Nicholson, T. M., Sehgal, P. D., Drew, S. A., Huang, W., & Ricke, W. A. (2013). Sex steroid receptor expression and localization in benign prostatic hyperplasia varies with tissue compartment. *Differentiation*, 85, 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2013.02.006>
51. Ajayi, A., & Abraham, K. (2018). Understanding the role of estrogen in the development of benign prostatic hyperplasia. *African Journal of Urology*, 24, 93–97. Pan African Urological Surgeons Association (PAUSA). <https://doi.org/10.1016/j.afju.2018.01.005>
52. Nicholson, T. M., & Ricke, W. A. (2011). Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: Past, present and future. *Differentiation*, 82, 184–199. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.006>

53. da Silva, M. H. A., & de Souza, D. B. (2019). Current evidence for the involvement of sex steroid receptors and sex hormones in benign prostatic hyperplasia. *Research and Reports in Urology*, 11, 1–8. <https://doi.org/10.2147/RRU.S155609>
54. la Vignera, S., Condorelli, R. A., Russo, G. I., Morgia, G., & Calogero, A. E. (2016). Endocrine control of benign prostatic hyperplasia. *Andrology*, 4, 404–411. <https://doi.org/10.1111/andr.12186>
55. Wang, Z., & Olumi, A. F. (2011). Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*, 82, 261–271. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.004>
56. Santarpia, L., Lippman, S. M., & El-Naggar, A. K. (2012). Targeting the MAPK/RAS/RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16, 103–119. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.645805>
57. Nickel, J. C., Roehrborn, C. G., O’Leary, M. P., Bostwick, D. G., Somerville, M. C., & Rittmaster, R. S. (2008). The Relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: Examination of baseline data from the REDUCE trial. *European Urology*, 54, 1379–1384. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.11.026>
58. Roehrborn, C. G., Kaplan, S. A., Noble, W. D., Lucia, M. S., Slawin, K. M., McVary, K. T., Kusek, J. W., & Nyberg, L. M. (2005). 1277: The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: Results from the MTOPS Study. *Journal of Urology*, 173, 346–346. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(18\)35422-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(18)35422-3)
59. de Nunzio, C., Kramer, G., Marberger, M., Montironi, R., Nelson, W., Schröder, F., Sciarra, A., & Tubaro, A. (2011). The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: The role of inflammation. *European Urology*, 60, 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.055>
60. Gandaglia, G., Briganti, A., Gontero, P., Mondaini, N., Novara, G., Salonia, A., Sciarra, A., & Montorsi, F. (2013). The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU International*, 112, 432–441. <https://doi.org/10.1111/bju.12118>
61. Steiner, G. E., Stix, U., Handisurya, A., Willheim, M., Haitel, A., Reithmayr, F., Paikl, D., Ecker, R. C., Hrachowitz, K., Kramer, G., Lee, C., & Marberger, M. (2003). Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Laboratory Investigation*, 83, 1131–1146. <https://doi.org/10.1097/01.LAB.0000081388.40145.65>
62. Ficarra, V., Rossanese, M., Zazzara, M., Giannarini, G., Abbinante, M., Bartoletti, R., Mirone, V., & Scaglione, F. (2014). The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Current urology reports*, 15. <https://doi.org/10.1007/s11934-014-0463-9>
63. de Marzo, A. M., Platz, E. A., Sutcliffe, S., Xu, J., Grönberg, H., Drake, C. G., Nakai, Y., Isaacs, W. B., & Nelson, W. G. (2007). Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7, 256–269. <https://doi.org/10.1038/nrc2090>
64. Sugianto, R., Tirtayasa, P. M. W., & Duarsa, G. W. K. (2022). A comprehensive review of medical therapy on benign prostatic hyperplasia. *Sexologies*, 31, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.sexol.2021.07.002>

65. Novara, G., Galfano, A., Gardi, M., Ficarra, V., Boccon-Gibod, L., & Artibani, W. (2006). Critical review of guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy. *European Urology, Supplements*, 5, 418–429. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2006.02.005>
66. McVary, K. T., Roehrborn, C. G., Avins, A. L., Barry, M. J., Bruskewitz, R. C., Donnell, R. F., Foster, H. E., Gonzalez, C. M., Kaplan, S. A., Penson, D. F., Ulchaker, J. C., & Wei, J. T. (2011). Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology*, 185, 1793–1803. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.01.074>
67. Gratzke, C., Bachmann, A., Descazeaud, A., Drake, M. J., Madersbacher, S., Mamoulakis, C., Oelke, M., Tikkinen, K. A. O., & Gravas, S. (2015). EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European Urology*, 67, 1099–1109. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.038>
68. Roehrborn, C. G., Wilson, T. H., & Black, L. K. (2012). Quantifying the contribution of symptom improvement to satisfaction of men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the COMBAT trial. *Journal of Urology*, 187, 1732–1738. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.083>
69. Clínica Trianon. O exame de toque retal é mesmo necessário? [Internet]. 2023 [Acesso em 5 setembro 2024]. Disponível em: <https://clinicatrianon.com/urologia/o-exame-de-toque-retal-e-mesmo-necessario/>
70. Jain, M. A., Leslie, S. W., & Sapra, A. Prostate cancer screening. [Atualizado em 26 outubro 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. [Acesso em 19 julho 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556081/>
71. Pizzorno, J. E., Murray, M. T., & Joiner-Bey, H. (2016). The Clinician’s Handbook of Natural Medicine. 3ª edição. Editor: Elsevier Health Sciences. ISBN: 9780702055140
72. David, M. K., & Leslie, S. W. Prostate specific antigen. [Atualizado em 10 novembro 2022]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [Acesso em 19 julho 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557495/>
73. McNally, C. J., Ruddock, M. W., Moore, T., & McKenna, D. J. (2020). Biomarkers that differentiate benign prostatic hyperplasia from prostate cancer: A literature review. *Cancer Management and Research*, 12, 5225–5241. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S250829>
74. Langan, R. C. (2019). Benign prostatic hyperplasia. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 46, 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.02.003>
75. McVary K. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. UpToDate® [Internet]. 2024 Jan [Acesso em 27 julho 2024]. Disponível em: <https://medilib.ir/uptodate/show/6891>
76. Michel, M. C., & Vrydag, W. (2006). α 1-, α 2- and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *British Journal of Pharmacology*, 147. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706619>
77. Dhingra, N., & Bhagwat, D. (2011). Benign prostatic hyperplasia: An overview of existing treatment. *Indian Journal of Pharmacology*, 43, 6–12. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.75657>

78. Lopor, H. (2016). Alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*, 43, 311–323. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.009>
79. Whalen K., Finkel R., & Panavelil T. A. *Farmacologia Ilustrada*. 6.^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016
80. Djavan, B., Chapple, C., Milani, S., & Marberger, M. (2004). State of the art on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 64, 1081–1088. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.07.031>
81. Barendrecht, M. M., Abrams, P., Schumacher, H., de La Rosette, J. J. M. C. H., & Michel, M. C. (2008). Do α 1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourology and Urodynamics*, 27, 226–230. <https://doi.org/10.1002/nau.20481>
82. Haile, E. S., Sotimehin, A. E., & Gill, B. C. (2024). Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 91, 163–170. Cleveland Clinic Educational Foundation. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23027>
83. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento – Tansulosina [Internet]. 2019 [Acesso em 5 agosto 2024]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=fd80c5906db111e2ba8696683ee8ffb2
84. Nickel, J. C., Sander, S., & Moon, T. D. (2008). A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Clinical Practice*, 62, 1547–1559. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01880.x>
85. Barendrecht, M. M., Koopmans, R. P., de La Rosette, J. J. M. C. H., & Michel, M. C. (2005). Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: The cardiovascular system. *BJU International, Supplement*, 95, 19–28. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05487.x>
86. Chapple, C. R., Montorsi, F., Tammela, T. L. J., Wirth, M., Koldewijn, E., & Fernández Fernández, E. (2011). Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: Results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *European Urology*, 59, 342–352. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.046>
87. Lusty, A., Siemens, D. R., Tohidi, M., Whitehead, M., Tranmer, J., & Nickel, J. C. (2021). Cardiac failure associated with medical therapy of benign prostatic hyperplasia: A population based study. *Journal of Urology*, 205, 1430–1435. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001561>
88. Bapir, R., Bhatti, K. H., Eliwa, A., García-Perdomo, H. A., Gherabi, N., Hennessey, D., Magri, V., Mourmouris, P., Ouattara, A., Perletti, G., Philipraj, J., Trinchieri, A., & Buchholz, N. (2022). Effect of alpha-adrenoceptor antagonists on sexual function. A systematic review and meta-analysis. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 94, 252–263. Page Press Publications. <https://doi.org/10.4081/AIUA.2022.2.252>
89. Gacci, M., Ficarra, V., Sebastianelli, A., Corona, G., Serni, S., Shariat, S. F., Maggi, M., Zattoni, F., Carini, M., & Novara, G. (2014). Impact of medical treatments for male

- lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sexual Medicine*, 11, 1554–1566. <https://doi.org/10.1111/jsm.12525>
90. Kim, E. H., Brockman, J. A., & Andriole, G. L. (2018). The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian Journal of Urology*, 5, 28–32. Editorial Office of Asian Journal of Urology. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2017.11.005>
 91. Naslund, M. J., & Miner, M. (2007). A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clinical Therapeutics*, 29, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.01.018>
 92. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento – Cialis [Internet]. 2012 [Acesso em 5 agosto 2024]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=67db35b06d8a11e2a290f37798157d2b
 93. Nagasubramanian, S., John, N. T., Antonisamy, B., Mukha, R. P., Jeyachandra Berry, C. S., Kumar, S., Devasia, A., & Kekre, N. S. (2020). Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. *BJU International*, 125, 718–724. <https://doi.org/10.1111/bju.15027>
 94. Guo, B., Chen, X., Wang, M., Hou, H., Zhang, Z., & Liu, M. (2020). Comparative effectiveness of tadalafil versus tamsulosin in treating lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate hyperplasia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medical Science Monitor*, 26. <https://doi.org/10.12659/MSM.923179>
 95. Adamou, C., Ntasiotis, P., Athanasopoulos, A., & Kallidonis, P. (2020). The hemodynamic interactions of combination therapy with α -blockers and phosphodiesterase-5 inhibitors compared to monotherapy with α -blockers: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology*, 52, 1407–1420. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02454-6>
 96. Roehrborn, C. G., Kaplan, S. A., Kraus, S. R., Wang, J. T., Bavendam, T., & Guan, Z. (2008). Effects of serum PSA on efficacy of Tolterodine extended release with or without Tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology*, 72, 1061–1067. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.06.067>
 97. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento – Blaxi [Internet]. 2023 [Acesso 5 agosto 2024]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=aac9a86001d211e4a69bd19765ce14fa
 98. Direção Geral da Saúde. Norma n.º 048/2011 de 26/12/2011: Abordagem terapêutica farmacológica da hipertrofia benigna da próstata [Internet]. 2011 [Acesso em 5 agosto 2024]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0482011-de-26122011-jpg.aspx>
 99. Timothy Wayne Oakes. Plant guide saw palmetto *Serenoa repens* (Bartram) Small Plant Symbol SERE2. [Acesso em 17 agosto 2024]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/320760472_Plant_Guide_Saw_Palmetto_Serenoa_repens_Bartram_Small_Plant_Symbol_SERE2

100. Fox D. A., Andreu M. G. (2019). [revisto em 5 janeiro 2023]. *Sorting out the Florida Sabal palms* [Internet]. Gainesville, University of Florida. [Acesso em 17 agosto 2024]. Disponível em: <https://edis.ifas.ufl.edu/publication/FR357>
101. Van Deelen, Timothy R. (1991). *Serenoa repens*. *Fire Effects Information System* [Internet]. U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Rocky Mountain Research Station, Fire Sciences Laboratory (Producer). [Acesso em 17 agosto 2024]. Disponível em: <https://www.fs.usda.gov/database/feis/plants/shrub/serrep/all.html>
102. Desconhecido (2024). North Carolina Extension Gardener Plant Toolbox. *Serenoa repens* [Internet]. [Acesso em 17 agosto 2024]. Disponível em: <https://plants.ces.ncsu.edu/plants/serenoa-repens/>
103. Pucio, P., Beltramini, M. Monaco Nature Encyclopedia. *Serenoa repens* [Internet]. [Acesso em 17 agosto 2024]. Disponível em: <https://www.monaconatureencyclopedia.com/serenoa-repens-2/?lang=en>
104. Botanic Healthcare – Botanic remedies for good health. *Serenoa repens* [Internet]. 2022. [Acesso em 17 agosto 2024]. Disponível em: <https://www.botanichealthcare.net/news-and-blog/serenoa-repens.html>
105. Makus, D. J. (2008). Seed germination methods and establishment of saw-palmetto, *Serenoa repens*, in south texas. *Acta Horticulturae*, 782, 381-385. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2008.782.48>
106. de Monte, C., Carradori, S., Granese, A., di Pierro, G. B., Leonardo, C., & de Nunzio, C. (2014). Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urology*, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-63>
107. MolView. Ácido láurico [Internet]. [Acesso em 23 agosto 2024]. Disponível em: <https://molview.org/?cid=3893>
108. MolView. Ácido palmítico [Internet]. [Acesso em 23 agosto 2024]. Disponível em: <https://molview.org/?cid=985>
109. MolView. Ácido mirístico [Internet]. [Acesso em 23 agosto 2024]. Disponível em: <https://molview.org/?cid=11005>
110. MolView. Ácido oleico [Internet]. [Acesso em 23 agosto 2024]. Disponível em: <https://molview.org/?cid=445639>
111. MolView. Beta-sitosterol [Internet]. [Acesso em 23 agosto 2024]. Disponível em: <https://molview.org/?cid=222284>
112. Buck, A. C. (2004). Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *Journal of Urology*, 172, 1792–1799. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000140503.11467.8e>
113. Tamalunas, A., Wendt, A., Springer, F., Vigodski, V., Ciotkowska, A., Rutz, B., Wang, R., Huang, R., Liu, Y., Schulz, H., Ledderose, S., Kolben, T., Magistro, G., Stief, C. G., & Hennenberg, M. (2022). Permixon®, hexane-extracted *Serenoa repens*, inhibits human prostate and bladder smooth muscle contraction and exerts growth-related functions in human prostate stromal cells. *Life Sciences*, 308. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120931>
114. Sultan, C., Terraza, A., Devillier, C., Carilla, E., Briley, M., Loire, C., & Descomps, B. (1984). Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of “*Serenoa repens* B” in human foreskin fibroblasts. *Journal of Steroid Biochemistry*, 20, 515–519. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(84\)90264-4](https://doi.org/10.1016/0022-4731(84)90264-4)

115. Kwon, Y. (2019). Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Science and Biotechnology*, 28, 1599–1606. The Korean Society of Food Science and Technology. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00605-9>
116. Bayne, C. W., Donnelly, F., Ross, M., & Habib, F. K. (1999). *Serenoa repens* (Permixon®): A 5 α -reductase types I and II inhibitor-new evidence in a coculture model of BPH. *The Prostate*, 40, 232–241. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(19990901\)40:4<232::AID-PROS4>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(19990901)40:4<232::AID-PROS4>3.0.CO;2-0)
117. Sargent, N. S. E., & Habib, F. K. (1991). Partial purification of human prostatic 5 α -reductase (3-oxo-5 α -steroid: NADP+ 4-ene-oxido-reductase; EC 1.3.1.22) in a stable and active form. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 38, 73–77. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90403-R](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90403-R)
118. Savory, J. G. A., May, D., Reich, T., La Casse, E. C., Lakins, J., Tenniswood, M., ... & Lefebvre, Y. A. (1995). 5 α -Reductase type 1 is localized to the outer nuclear membrane. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 110, 137–147. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(95\)03526-D](https://doi.org/10.1016/0303-7207(95)03526-D)
119. Ravenna, L., Di Silverio, F., Russo, M. A., Salvatori, L., Morgante, E., Morrone, S., ... Petrangeli, E. (1996). Effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on human prostatic cell lines. *The Prostate*, 29, 219–230. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(199610\)29:4<219::AID-PROS3>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<219::AID-PROS3>3.0.CO;2-6)
120. Weisser, H., Tunn, S., Behnke, B., & Krieg, M. (1996). Effects of the *Sabal serrulata* extract IDS 89 and its subfractions on 5 α -reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 28, 300–306. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(199605\)28:5<300::AID-PROS5>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(199605)28:5<300::AID-PROS5>3.0.CO;2-F)
121. Raynaud, J.-P., Cousse, H., & Martin, P.-M. (2002). Inhibition of type 1 and type 2 5 α -reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon ®. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 82. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(02\)00187-5](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00187-5)
122. Liu, J., Shimizu, K., & Kondo, R. (2009). Anti-androgenic activity of fatty acids. *Chemistry and Biodiversity*, 6, 503–512. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200800125>
123. Scaglione, F., Lucini, V., Pannacci, M., Caronno, A., & Leone, C. (2008). Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5 α -reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology*, 82, 270–275. <https://doi.org/10.1159/000161128>
124. Iehlé, C., Délos, S., Guirou, O., Tate, R., Raynaud, J.-P., & Martin, P.-M. (1995). Human prostatic steroid 5 α -reductase isoforms—A comparative study of selective inhibitors. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 54, 273–279. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00134-L](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00134-L)
125. Ana Carolina Oliveira. Biossíntese de Eicosanóides – Farmacologia Veterinária [Internet]. Passei Direto. 2019 [Acesso em 7 setembro 2024]. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/61171777/biossintese-de-eicosanoides>
126. Paubert-Braquet, M., Mencia Huerta, J.-M., Cousse, H., & Braquet, P. (1997). Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon on the ionophore A23187.stimulated production of leukotriene B 4 (LTB4) from human

- polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 57. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(97\)90548-2](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(97)90548-2)
127. Vela Navarrete, R., Garcia Cardoso, J., Barat, A., Manzarbeitia, F., & López Farré, A. (2003). BPH and inflammation: Pharmacological effects of permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *European Urology*, 44, 549–555. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(03\)00368-3](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(03)00368-3)
128. Breu, W., Hagenlocher, M., Redl, K., Tittle, G., Stadler, F., & Wagner, H. (1992). Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. *In vitro* antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. *Arzneimittel-forschung*, 42, 547-551. PMID: 1642680.
129. Sirab, N., Robert, G., Fasolo, V., Descazeaud, A., Vacherot, F., de La Taille, A., & Terry, S. (2013). Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* modulates the expression of inflammation related-genes in benign prostatic hyperplasia epithelial and stromal cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 14301–14320. <https://doi.org/10.3390/ijms140714301>
130. Latil, A., Libon, C., Templier, M., Junquero, D., Lantoine-Adam, F., & Nguyen, T. (2012). Hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, *in vitro*. *BJU International*, 110, 301–307. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11144.x>
131. Silvestri, I., Cattarino, S., Aglianò, A., Nicolazzo, C., Scarpa, S., Salciccia, S., Frati, L., Gentile, V., & Sciarra, A. (2013). Effect of *Serenoa repens* (Permixon®) on the expression of inflammation-related genes: Analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *Journal of Inflammation (United Kingdom)*, 10. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-10-11>
132. Bernichtein, S., Pigat, N., Camparo, P., Latil, A., Viltard, M., Friedlander, G., & Goffin, V. (2015). Anti-inflammatory properties of Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) in a mouse model of prostate hyperplasia. *The Prostate*, 75, 706–722. <https://doi.org/10.1002/pros.22953>
133. Latil, A., Pétrissans, M. T., Rouquet, J., Robert, G., & de La Taille, A. (2015). Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, 75, 1857–1867. <https://doi.org/10.1002/pros.23059>
134. Vela-Navarrete, R., Escribano-Burgos, M., López Farré, A., García-Cardoso, J., Manzarbeitia, F., & Carrasco, C. (2005). *Serenoa repens* treatment modifies Bax/Bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology*, 173, 507–510. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000150533.94952.25>
135. Zamzami, N., Brenner, C., Marzo, I., Susin, S. A., & Kroemer, G. (1998). Subcellular and submitochondrial mode of action of Bcl-2-like oncoproteins. *Oncogene*, 16, 2265–2282. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201989>
136. Simbulan-Rosenthal, C. M., Rosenthal, D. S., Iyer, S., Boulares, A. H., & Smulson, M. E. (1998). Transient poly(ADP-ribosyl)ation of nuclear proteins and role of poly(ADP-ribose) polymerase in the early stages of apoptosis. *Cell Biology and Metabolism*, 273, 13703-13712. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.22.13703>
137. Vacherot, F., Azzouz, M., Gil-Diez-De-Medina, S., Colombel, M., De, A., Taille, L., Lefrère Belda, M.-A., Abbou, C. C., Raynaud, J.-P., & Chopin, D. K. (2000). Induction

- of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsr, Permixon) in benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, 45.
[https://doi.org/10.1002/1097-0045\(20001101\)45:3<259::AID-PROS9>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1097-0045(20001101)45:3<259::AID-PROS9>3.0.CO;2-G)
138. Vacher, P., Prevarskaya, N., Skryma, R., Audy, M.C., Vacher, A. M., Odessa M. F., & Dufy, B. (1995). The lipidosterolic extract from *Serenoa repens* interferes with prolactin receptor signal transduction. *Journal of Biomedical Science*, 2, 357-365.
<https://doi.org/10.1007/BF02255223>
 139. Paubert-Braquet, M., Cousse, H., Raynaud, J.-P., Mencia-Huerta, J. M., & Braquet, P. (1998). Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *European Urology*, 33, 340-347. <https://doi.org/10.1159/000019570>
 140. Maccagnano, C., Salonia, A., Briganti, A., Teillac, P., Schulman, C., Montorsi, F., & Rigatti, P. (2006). A critical analysis of Permixon™ in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *European Urology, Supplements*, 5, 430-440. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2006.02.006>
 141. Chevalier, G., Benard, P., Cousse, H., & Bengone, T. Distribution study of radioactivity in rats after oral administration of the lipido/sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) supplemented with [1-¹⁴C]-lauric acid, [1-¹⁴C]-oleic acid or [4-¹⁴C]-β-sitosterol. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 22, 73-83 (1997). <https://doi.org/10.1007/BF03189787>
 142. Alcaraz, A., Gacci, M., Ficarra, V., Medina-Polo, J., Salonia, A., Fernández-Gómez, J. M., Ciudin, A., Castro-Díaz, D., Rodríguez-Antolín, A., Carballido-Rodríguez, J., Cózar-Olmo, J. M., Búcar-Terrades, S., Pérez-León, N., Brenes-Bermúdez, F. J., Molero-García, J. M., Ledesma, A. F. P., Herdman, M., Manasanch, J., & Angulo, J. C. (2022). Efficacy and safety of the hexanic extract of *Serenoa repens* vs. watchful waiting in men with moderate to severe LUTS-BPH: Results of a paired matched clinical study. *Journal of Clinical Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3390/jcm11040967>
 143. Ye, Z., Huang, J., Zhou, L., Chen, S., Wang, Z., Ma, L., Wang, D., Wang, G., Wang, S., Liang, C., Qiu, S., Gu, X., Liu, J., Weng, Z., Wu, C., Wei, Q., Xie, L., Wu, W., Cheng, Y., ... & Zeng, X. (2019). Efficacy and safety of *Serenoa repens* extract among patients with benign prostatic hyperplasia in China: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*, 129, 172-179.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.02.030>
 144. Debruyne, F., Koch, G., Boyle, P., Calais, F., Silva, D., Gillenwater, J. G., Hamdy, F. C., Perrin, P., Teillac, P., Vela-Navarrete, R., & Raynaud, J.-P. (2002). Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *European Urology*, 41. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00066-0](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00066-0)
 145. Latil, A., Pétrissans, M. T., Rouquet, J., Robert, G., & de La Taille, A. (2015). Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, 75, 1857-1867. <https://doi.org/10.1002/pros.23059>
 146. Barkin, J., Roehrborn, C. G., Siami, P., Haillot, O., Morrill, B., Black, L., & Montorsi, F. (2009). Effect of dutasteride, Tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic

- hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU International*, 103, 919–926.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08196.x>
147. Alcaraz, A., Rodríguez-Antolín, A., Carballido-Rodríguez, J., Castro-Díaz, D., Medina-Polo, J., Fernández-Gómez, J. M., Ficarra, V., Palou, J., Ponce de León Roca, J., Angulo, J. C., Esteban-Fuertes, M., Cózar-Olmo, J. M., Pérez-León, N., Molero-García, J. M., Fernández-Pro Ledesma, A., Brenes-Bermúdez, F. J., & Manasanch, J. (2021). Efficacy and tolerability of the hexanic extract of *Serenoa repens* compared to Tamsulosin in moderate-severe LUTS-BPH patients. *Scientific Reports*, 11.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-98586-5>
148. Novara, G., Giannarini, G., Alcaraz, A., Cózar-Olmo, J. M., Descazeaud, A., Montorsi, F., & Ficarra, V. (2016). Efficacy and safety of hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Urology Focus*, 2, 553–561.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.04.002>
149. Vela-Navarrete, R., Alcaraz, A., Rodríguez-Antolín, A., Miñana López, B., Fernández-Gómez, J. M., Angulo, J. C., Castro Díaz, D., Romero-Otero, J., Brenes, F. J., Carballido, J., Molero García, J. M., Fernández-Pro Ledesma, A., Cózar Olmos, J. M., Manasanch Dalmau, J., Subirana Cachinero, I., Herdman, M., & Ficarra, V. (2018). Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU International*, 122, 1049–1065.
<https://doi.org/10.1111/bju.14362>
150. Carraro, J.-C., Raynaud, J.-P., Koch, G., Chisholm, G. D., di Silverio, F., Teillac, P., Calais Da Silva, F., Cauquil, J., Chopin, D. K., Hamdy, F. C., Hanus, M., Hauri, D., Kalinteris, A., Marencak, J., Perier, A., Perrin, P., & Louis Hospital, S. (1996). Comparison of phytotherapy (Permixon®) with Finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1,098 patients. *The Prostate*, 29. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(199610\)29:4<231::AID-PROS4>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<231::AID-PROS4>3.0.CO;2-E)
151. Vinarov, A. Z., Spivak, L. G., Platonova, D. V., Rapoport, L. M., & Korolev, D. O. (2019). 15 years' survey of safety and efficacy of *Serenoa repens* extract in benign prostatic hyperplasia patients with risk of progression. *Urologia Journal*, 86, 17–22.
<https://doi.org/10.1177/0391560318772466>
152. Alcaraz, A., Castro-Díaz, D., Gacci, M., Salonia, A., Ficarra, V., Carballido-Rodríguez, J., Rodríguez-Antolín, A., Medina-Polo, J., Fernández-Gómez, J. M., Cózar-Olmo, J. M., Búcar-Terrades, S., Pérez-León, N., Brenes-Bermúdez, F. J., Molero-García, J. M., Fernández-Pro-ledesma, A., Herdman, M., Angulo, J. C., & Manasanch, J. (2022). Efficacy and tolerability of 6-month treatment with Tamsulosin plus the hexanic extract of *Serenoa repens* versus Tamsulosin plus 5-alpha-reductase inhibitors for moderate-to-severe LUTS-BPH patients: Results of a paired matched clinical study. *Journal of Clinical Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3390/jcm11133615>

153. Boeri, L., Capogrosso, P., Ventimiglia, E., Cazzaniga, W., Pederzoli, F., Moretti, D., Dehò, F., Montanari, E., Montorsi, F., & Salonia, A. (2017). Clinically meaningful improvements in LUTS/BPH severity in men treated with Silodosin plus hexanic extract of *Serenoa repens* or Silodosin alone. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15435-0>
154. Crescioli, G., Maggini, V., Raschi, E., Gonella, L. A., Luxi, N., Ippoliti, I., di Giovanni, V., Bonaiuti, R., Firenzuoli, N., Gallo, E., Menniti-Ippolito, F., Moretti, U., Trifirò, G., Vannacci, A., Firenzuoli, F., & Lombardi, N. (2023). Suspected adverse reactions to medications and food supplements containing *Serenoa repens*: A worldwide analysis of pharmacovigilance and phytovigilance spontaneous reports. *Phytotherapy Research*, 37, 5289–5299. <https://doi.org/10.1002/ptr.7960>
155. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento – Permixon [Internet]. 2023 [Acesso 3 setembro 2024]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=79e548106d6511e2bc6f88b16fd9d84b
156. Alcaraz, A., Carballido-Rodríguez, J., Unda-Urzaiz, M., Medina-López, R., Ruiz-Cerdá, J. L., Rodríguez-Rubio, F., García-Rojo, D., Brenes-Bermúdez, F. J., Cózar-Olmo, J. M., Baena-González, V., & Manasanch, J. (2016). Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms associated with BPH: change over time in real-life practice according to treatment—the QUALIPROST study. *International Urology and Nephrology*, 48, 645–656. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1206-7>
157. Yue, Q. Y., & Jansson, K. (2001). Herbal drug curbicin and anticoagulant effect with and without warfarin: Possibly related to the vitamin E component. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49, 838. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49169.x>
158. Cheema, P., El-Mefty, O., & Jazieh, A. R. (2001). Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of saw palmetto herb: A case report and review of literature. *Journal of Internal Medicine*, 250, 167–169. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00851.x>
159. Avins, A. L., Lee, J. Y., Meyers, C. M., & Barry, M. J. (2013). Safety and toxicity of saw palmetto in the CAMUS trial. *Journal of Urology*, 189, 1415–1420. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.002>
160. North Dakota Health Facts. *Serenoa repens* [Internet] 2014. [Acesso 3 setembro 2024]. Disponível em: https://ndhealthfacts.org/wiki/Serenoa_repens#:~:text=Cautions%20and%20Contraindications:%20pregnancy%20and%20lactation
161. e-lactancia. *Serenoa repens* [Internet]. 2016 [Acesso 3 setembro 2024]. Disponível em: <https://e-lactancia.org/feeding/serenoa-repens/writing/>