

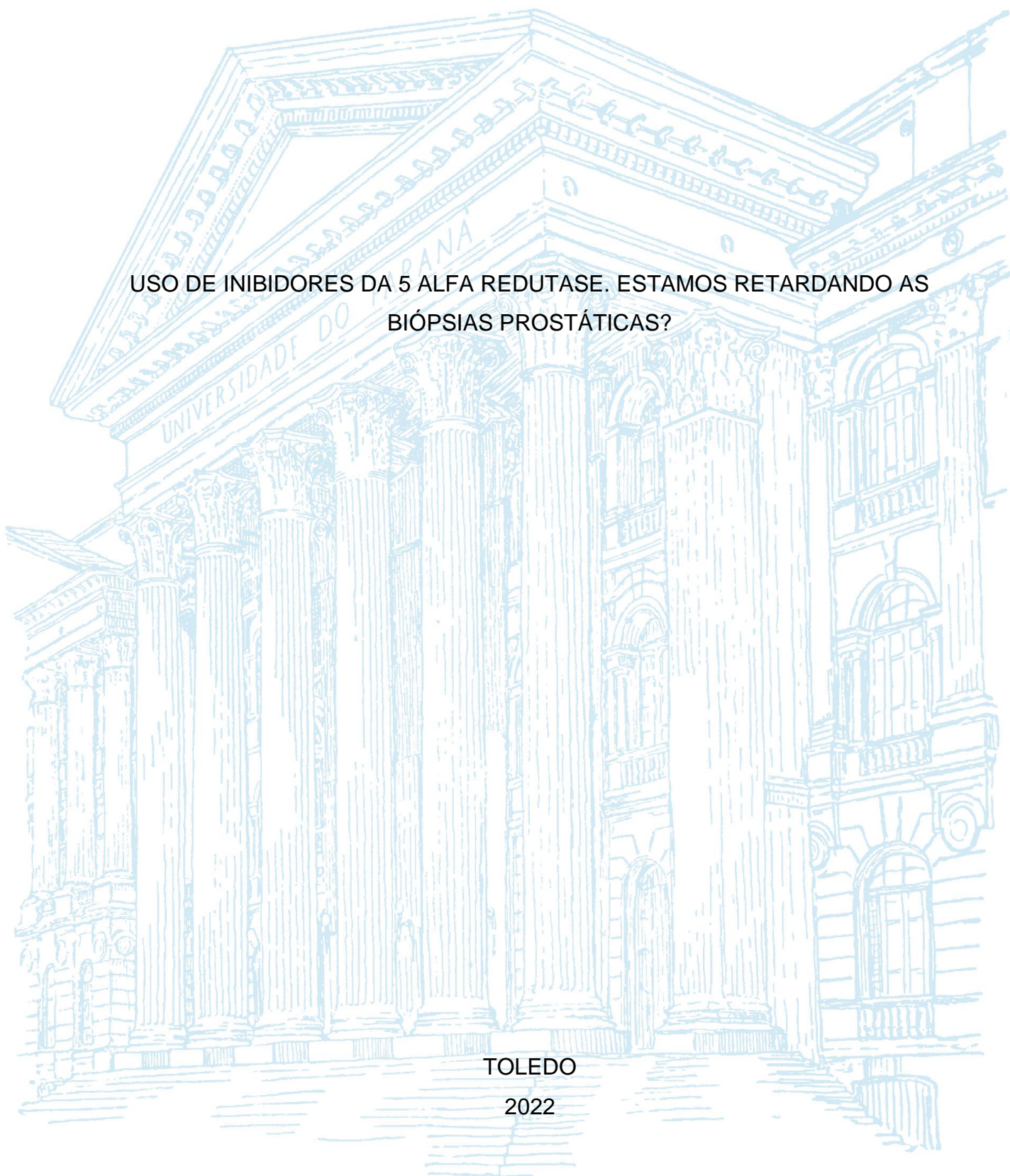
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIEL MAZZUTTI CAMBRAIA

USO DE INIBIDORES DA 5 ALFA REDUTASE. ESTAMOS RETARDANDO AS
BIÓPSIAS PROSTÁTICAS?

TOLEDO

2022



GABRIEL MAZZUTTI CAMBRAIA

USO DE INIBIDORES DA 5 ALFA REDUTASE. ESTAMOS RETARDANDO AS
BIÓPSIAS PROSTÁTICAS?

Trabalho de curso apresentado ao curso de medicina da Universidade Federal do Paraná-Campus Toledo, como requisito parcial de obtenção do título de Bacharel em medicina.

Orientador: Prof. Me. Eduardo Gomes

TOLEDO

2022

“Nenhum homem será um grande líder se quiser fazer tudo sozinho ou se quiser
levar todo o crédito por fazer isso” – (Andrew Carnegie)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 ARTIGO	11
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
4 REFERÊNCIAS.....	23
APÊNDICE 1 – DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO	26
APÊNDICE 2 – TABELA E FIGURAS.....	27
ANEXO – NORMAS DA REVISTA	29

1 INTRODUÇÃO

A glândula prostática, órgão exclusivo do sexo masculino, apesar de ter um reduzido tamanho em relação ao volume total corporal, é responsável por uma parcela importante das doenças gênito-urinárias masculinas. Entre elas se destacam a prostatite aguda, a hiperplasia prostática benigna e o câncer de próstata. As duas primeiras se caracterizam pela presença de sintomas que impactam negativamente na qualidade de vida do indivíduo. Porém, o diagnóstico mais temido se relaciona ao câncer.

O câncer de próstata acomete, por ano, cerca de 1,3 milhões de homens ao redor do mundo. Cerca de 359 mil óbitos são registrados, anualmente, em decorrência de neoplasia maligna da próstata (BRAY *et al.*, 2018). No Brasil, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais prevalente entre os homens. Cerca de 65.000 casos são estimados em 2020, correspondendo a 29% de todas neoplasias malignas do sexo masculino².

Os medicamentos que pertencem a classe dos inibidores da 5 alfa redutase (5ARI), como a finasterida e a dutasterida, são comumente utilizados para o tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB). Essa classe de medicamentos, reduz o volume prostático e alivia os sintomas da obstrução urinária, através da inibição da enzima 5 alfa redutase que é responsável pela conversão da testosterona em di-hidrotestosterona, forma mais potente do andrógeno.

Essa enzima existe como duas isoenzimas, tipo 1 e tipo 2, e as evidências sugerem que essas isoenzimas podem ser expressas de forma diferente em tecido prostático normal, benigno e maligno⁵. Dois 5ARI estão atualmente disponíveis para o tratamento de HPB, dutasterida e finasterida. Em doses terapêuticas, a finasterida inibe apenas a isoenzima do tipo 2, enquanto a dutasterida é um inibidor duplo do tipo 1 e do tipo 2^{5,6}.

A isoenzima tipo 1 está localizada predominantemente na pele, incluindo glândulas sebáceas e folículos pilosos, enquanto a tipo 2 está localizada nos folículos capilares do couro cabeludo, barba, tórax e também nos órgãos genitais e próstata⁵.

Além disso, os inibidores da 5 alfa redutase, reduzem pela metade os níveis séricos do antígeno prostático específico (PSA) (SARKAR *et al.* 2019). A redução dos níveis de PSA pelo uso dos 5ARI, de acordo com Marberger *et al.* (2011), pode estar relacionada com o diagnóstico tardio de câncer de próstata de alto risco.

Sendo assim, os níveis de PSA devem ter uma análise diferenciada na população que utiliza inibidores da 5 alfa redutase.

Essa pesquisa consistiu em avaliar se homens que utilizaram inibidores da 5 alfa redutase são mais propensos a um diagnóstico tardio de câncer de próstata. Uma vez que ao retardar o diagnóstico, a possibilidade de metástase e mortalidade em decorrência do câncer de próstata são maiores (SARKAR *et al.*, 2019).

É relevante saber se homens que utilizaram inibidores da 5 alfa redutase tem aumento no tempo transcorrido entre a elevação dos níveis de PSA e a biópsia prostática, assim, avaliou-se a associação entre o uso de inibidores da 5 alfa redutase e o tempo decorrido entre a elevação do PSA e indicação de biópsia prostática. Identificou-se 2 grupos de pacientes submetidos à biópsia prostática que utilizaram ou não inibidores da 5 alfa redutase.

Calculou-se o tempo médio entre a indicação da biópsia e a primeira elevação do PSA, comparando a diferença de tempo médio entre a indicação da biópsia e a primeira elevação do PSA nos grupos em estudo. Também, comparou-se os achados histológicos entre os grupos em estudo.

Confirmando-se nossa hipótese, esse projeto de pesquisa terá relevância social ao consolidar dados relacionados ao diagnóstico tardio de câncer de próstata em homens em uso de inibidores de 5 alfa redutase. Esses dados poderão servir para analisar o comportamento médico, quanto ao efeito da medicação na indicação de biópsia e formulação de protocolos, a fim de evitar equívoco na análise de risco de câncer de próstata. Além de fomentar a elaboração de políticas públicas mais efetivas, para o seguimento dos pacientes em uso dessa classe de medicamentos.

2 ARTIGO

Estudo em formato de artigo conforme deliberação da Comissão de Trabalho de Curso da UFPR – Campus Toledo e será submetido à Revista da Associação Médica Brasileira, com o título: Uso de inibidores da 5 alfa redutase. Estamos retardando as biópsias prostáticas?

Título: Uso de inibidores da 5 alfa redutase. Estamos retardando as biópsias prostáticas?

Autores: Gabriel Mazzutti Cambraia¹, Eduardo Gomes²

Afiliação:

1. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Toledo, Brasil.
2. Médico e professor do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Toledo, Brasil.

Endereço da instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Rodovia PR 182 - s / n Km 320/32, CEP 85.919-899, Toledo, PR- Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto do uso de inibidores da 5 alfa redutase (5ARI) em relação ao tempo decorrido entre a elevação do Antígeno Prostático Específico (PSA) e indicação de biópsia prostática.

Métodos: Estudo observacional caso-controle retrospectivo, utilizando-se o banco de dados de um serviço urológico privado de saúde, onde atendem 5 médicos urologistas, no município de Toledo, Paraná. Através dos prontuários eletrônicos foram coletados dados de pacientes submetidos a biópsia prostática no período de 2010 a 2021. Utilizou-se o ponto de corte de PSA>4,0 como indicativo de biópsia prostática e redução de 50% para os que utilizavam 5ARI (PSA>2,0).

Resultados: A amostra conteve 684 pacientes, com uma idade média de 70,92 anos ($\pm 9,71$) e um nível médio de PSA de 8,97 ($\pm 14,25$). Do número total, 93,71% (641; p-valor<0,0001) não fizeram uso de 5ARI, enquanto 6,29% (43) usaram inibidores. O tempo médio, em meses, até a solicitação da biópsia foi de 10,34 ($\pm 8,47$) no grupo que utilizou 5ARI e de 3,74 ($\pm 4,19$) no grupo que não utilizou inibidores (p-valor<0,001).

Conclusão: Os resultados desse estudo demostram que o uso de 5ARI pode estar relacionado ao retardo na realização da biópsia prostática.

Palavras-chave: Câncer de Próstata; Neoplasias da Próstata; Hiperplasia Prostática; Antígeno Específico da Próstata; Inibidores de 5-alfa Redutase; Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata acomete, por ano, cerca de 1,3 milhões de homens ao redor do mundo sendo registrados cerca de 359 mil óbitos¹. No Brasil, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais prevalente entre os homens. Cerca de 65.000 casos são estimados em 2020, correspondendo a 29% de todas neoplasias malignas do sexo masculino².

A suspeição diagnóstica do câncer surge baseada principalmente em alterações detectadas em exames de triagem para avaliação de risco. Na triagem, a utilização do exame de toque prostático, o valor sérico do PSA e a ressonância magnética multiparamétrica se complementam na indicação de biópsia prostática, único exame comprobatório da presença de neoplasia. Os resultados positivos da biópsia, divididos em grupos, classificam a agressividade da doença de acordo com critérios estipulados pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP). Os grupos variam de ISUP 1 a 5, com indiferenciação progressiva, baseados na descrição patológica de Gleason³.

Os medicamentos que pertencem a classe dos inibidores da enzima 5 alfa redutase (5ARI), são comumente utilizados para o tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB). Essa classe de medicamentos, reduz o volume prostático e alivia os sintomas da obstrução urinária, através da inibição da enzima 5 alfa redutase, responsável pela conversão da testosterona em di-hidrotestosterona, uma forma mais potente do andrógeno, nas células estromais prostáticas^{4,5}.

Essa enzima existe como duas isoenzimas, tipo 1 e tipo 2, e as evidências sugerem que essas isoenzimas podem ser expressas de forma diferente em tecido prostático normal, benigno e maligno⁵. Dois 5ARI estão atualmente disponíveis para o tratamento de HPB, dutasterida e finasterida. Em doses terapêuticas, a finasterida inibe apenas a isoenzima do tipo 2, enquanto a dutasterida é um inibidor duplo do tipo 1 e do tipo 2^{5,6}.

Porém, além de diminuir o volume prostático, os inibidores da 5 alfa redutase também reduzem pela metade os níveis séricos do antígeno prostático específico (PSA)^{7,8}.

A redução dos níveis de PSA pelo uso dos 5ARI pode estar relacionada com o diagnóstico tardio de câncer de próstata de alto risco^{8,9}. Sendo assim, os níveis de

PSA devem ter uma análise diferenciada na população que utiliza inibidores da 5 alfa redutase.

Assim, nosso objetivo foi avaliar o impacto do uso de inibidores da 5 alfa redutase no tempo decorrido entre a elevação do PSA e a indicação de biópsia prostática.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo observacional caso-controle retrospectivo, sendo utilizado o banco de dados de um serviço privado de saúde, onde atendem 5 médicos urologistas, no município de Toledo, Paraná. Coletou-se dados de pacientes submetidos a biópsia prostática, por indicação clínica, entre 2010 e 2021, nos quais foram analisadas as variáveis: idade, uso de 5ARI, nível de PSA, tempo desde a elevação do PSA até a biópsia, resultado da biópsia e classificação patológica do tecido (ISUP/Gleason).

Participantes

Incluiu-se nesse estudo homens com 40 anos ou mais, que foram separados em 2 grupos: aqueles que usaram finasterida ou dutasterida (5ARIs), submetidos à biópsia prostática nos últimos doze anos (grupo caso) e aqueles que submetidos à biópsia sem uso prévio de 5ARI no mesmo período (grupo controle).

Para definição de aumentos nos níveis de PSA e tempo transcorrido até a indicação de biópsia, utilizou-se como parâmetros os seguintes pontos de corte: 4 ng/ml para o grupo controle e 2 ng/ml para o grupo caso¹⁰, sendo excluídos os indivíduos com níveis de PSA abaixo do ponto de corte. Ao final, foram excluídos do estudo 194 pacientes que, não atendiam ao ponto de corte do valor PSA, e as análises estatísticas foram conduzidas com 684 pacientes.

Análise estatística

As análises foram realizadas nos programas XLSTat Versão 2017 (Addinsoft, 2017) e R (R Development Core Team, 2021). Sendo realizado um perfil dos pacientes que participaram do estudo, utilizando o teste de Qui-quadrado para aderência, a fim de avaliar se as frequências de cada categoria estavam de acordo com o esperado.

Além disso, considerando os dois grupos de pacientes separados quanto ao uso de inibidores ou não, foi analisada a associação entre as variáveis e estes grupos. O teste de Qui-quadrado para independência foi utilizado. Em situações de ferimento do pressuposto de frequência mínima esperada igual a 5, foi realizado como teste de associação o método de Monte Carlo, com 5% de significância. Para o cálculo da média do tempo até a biópsia, foi avaliado o pressuposto de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Dada a não normalidade dos dados, a comparação de médias foi realizada pelo teste Kruskal-Wallis, sendo este um teste não paramétrico utilizado para comparar três ou mais amostras não pareadas. Caso o teste de Kruskal-Wallis verifique diferença significativa, é utilizado o teste de Nemenyi para comparações múltiplas. Todas as análises estatísticas foram realizadas com 5% de significância.

RESULTADOS

Foi verificada uma idade média, no momento da biópsia, de 70,92 anos ($\pm 9,71$) e um nível médio de PSA de 8,97 ($\pm 14,25$) (Tab. 1). Dos 684 pacientes analisados, 93,71% (641; p -valor $<0,0001$) não fizeram uso de inibidores, enquanto 6,29% (43) usaram inibidores (Tab. 1). A maioria dos pacientes teve a biópsia solicitada em até 1 mês (50,58%; p -valor $<0,0001$), a maior parte das biópsias foram negativas (57,16%; p -valor $<0,0001$), sendo o número de biópsias positivas 42,84%. Dentre os que tiveram biópsia positiva, a maior parte (202; 68,94%) se enquadrou no escore ISUP 1/Gleason 6 (p -valor $<0,0001$; Tab. 1).

Ao subdividir os pacientes segundo o uso de inibidor, não foi verificado uma diferença média estatística na idade dos grupos (p -valor=0,1445; Tab. 2), 73,37 anos ($\pm 9,62$) entre aqueles que usaram inibidores, e 70,75 anos ($\pm 9,70$) entre aqueles que não usaram. Já o nível de PSA foi, em média, estatisticamente diferente, tendo um intervalo maior entre os que utilizaram inibidores 8,87 ($\pm 18,08$), do que os que não fizeram uso (8,97 $\pm 13,97$) (p -valor=0,0006; Tab. 2).

O tempo até a biópsia também foi estatisticamente distinto entre os grupos (p -valor $<0,0001$; Tab. 2). Em termos percentuais, a biópsia foi solicitada em até 1 mês em 52,73% dos casos em que os pacientes não usaram inibidores (Tab. 2). Enquanto dentre aqueles que utilizaram inibidores, a maioria (39,53%) teve biópsia solicitada após 12 meses (Tab. 2). As variáveis resultado da biópsia e escore

ISUP/Gleason não se mostraram estatisticamente diferentes (p -valores $>0,05$; Tab. 2).

Tabela 1 – Frequência (n) e porcentagem (%) das variáveis categóricas, e média \pm desvio-padrão (DP) das variáveis contínuas dos pacientes. p -valor do teste Qui-quadrado para aderência (categóricas).

Variável	Média \pm DP			
Idade (em anos)	70,92 \pm 9,71			
Nível de PSA (ng/dl)	8,97 \pm 14,25			
Variável	Categoria	n	%	p-valor
Uso de inibidor	Sim (PSA ≥ 2) ^b	43	6,29	<0,0001
	Não (PSA ≥ 4) ^a	641	93,71	
Tempo até a biópsia (em meses)	1 ^a	346	50,58	<0,0001
	2 a 3 ^b	100	14,62	
	4 a 5 ^{cd}	54	7,89	
	6 a 7 ^{cd}	55	8,04	
	8 a 9 ^d	27	3,95	
	10 a 11 ^d	32	4,68	
	≥ 12 ^{bc}	70	10,23	
Biópsia	Negativa ^a	391	57,16	<0,0001
	Positiva ^b	293	42,84	
ISUP/Gleason	ISUP 1/Gleason 6 ^b	202	68,94	<0,0001
	ISUP 2/Gleason 7 ^b	48	16,38	
	ISUP 3/Gleason 7 ^c	18	6,14	
	ISUP 4/Gleason 8 ^c	14	4,78	
	ISUP 5/Gleason 9-10 ^c	11	3,75	

Letras distintas indicam que houve diferença estatística entre as categorias da variável categórica.

Além disso, foi verificada a diferença média do tempo até a solicitação da biópsia entre os grupos: população geral, que não usaram inibidor e que fizeram uso de inibidor (Fig. 1; p -valor $<0,0001$). Analisando os grupos, foi constatado que o grupo que utilizou inibidor teve tempo médio de 10,34 ($\pm 8,47$) meses, maior que o grupo que não utilizou que foi de 3,74 ($\pm 4,19$) meses (p -valor $<0,0001$).

Tabela 2 – Frequência (n) e porcentagem (%) das variáveis categóricas, e média \pm desvio-padrão (DP) da variável contínua dos pacientes subdivididos segundo o uso ou não de inibidor. p-valor dos testes Qui-quadrado para independência (categóricas) e Mann-Whitney (contínua).

Variável	Uso de inibidor	Média \pm DP	p-valor		
Idade (em anos)	Sim	73,37 \pm 9,62	0,1445		
	Não	70,75 \pm 9,70			
Nível de PSA (ng/dl)	Sim	8,87 \pm 18,08	0,0006		
	Não	8,97 \pm 13,97			
Variável	Uso de inibidor	Categoria	n	%	p-valor
Tempo até a biópsia (em meses)	Sim	1	8	18,60	<0,0001
		2 a 3	6	13,95	
		4 a 5	1	2,33	
		6 a 7	4	9,30	
		8 a 9	2	4,65	
		10 a 11	5	11,63	
	Não	≥ 12	17	39,53	
		1	338	52,73	
		2 a 3	94	14,66	
		4 a 5	53	8,27	
		6 a 7	51	7,96	
		8 a 9	25	3,90	
		10 a 11	27	4,21	
		≥ 12	53	8,27	
Biópsia	Sim	Negativa	23	53,49	0,6312
		Positiva	20	46,51	
	Não	Negativa	368	57,41	
		Positiva	273	42,59	
ISUP/Gleason	Sim	ISUP 1/Gleason 6	13	65,00	0,0749
		ISUP 2/Gleason 7	2	10,00	
		ISUP 3/Gleason 7	0	0,00	
		ISUP 4/Gleason 8	3	15,00	
		ISUP 5/Gleason 9-10	2	10,00	
	Não	ISUP 1/Gleason 6	189	69,23	
		ISUP 2/Gleason 7	46	16,85	
		ISUP 3/Gleason 7	18	6,59	
		ISUP 4/Gleason 8	11	4,03	
		ISUP 5/Gleason 9-10	9	3,30	

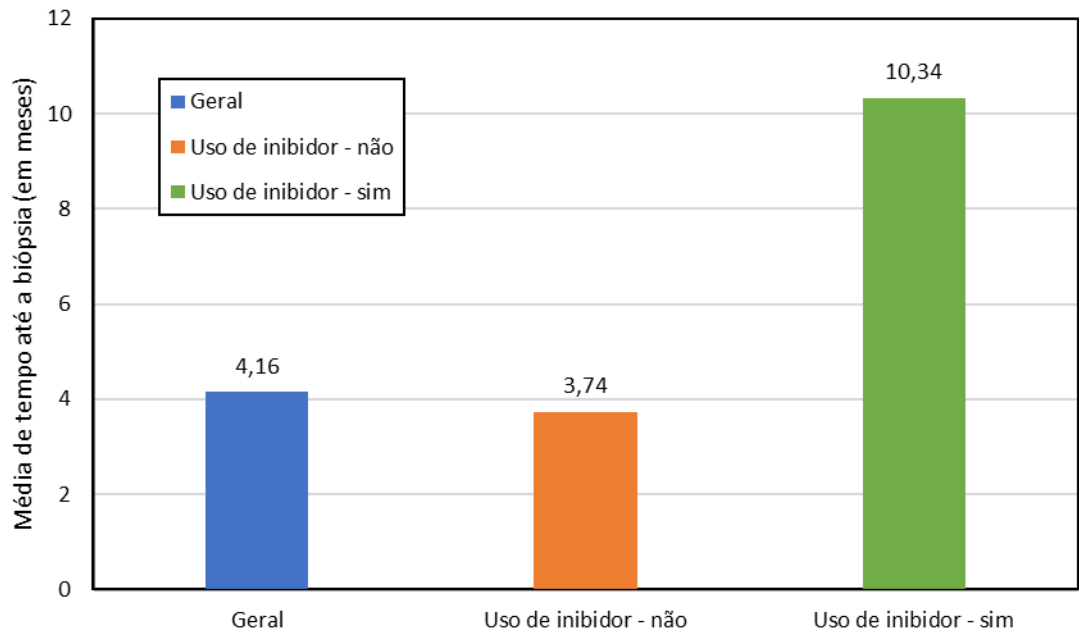


Figura 1 – Demonstração da média de tempo até a biópsia (em meses) dos grupos que usaram e não usaram inibidor.

DISCUSSÃO

A ampla utilização dos inibidores da 5 alfa redutase para o tratamento da HPB deve ser analisada com cuidado, já que seu uso é feito por longos períodos e nem sempre são prescritos por urologistas. O uso de 5ARI por 6 meses leva a uma diminuição de 50% nos níveis de PSA, por isso, ao avaliar o risco de câncer de próstata em relação ao PSA, o valor deve ser multiplicado por 2 nos pacientes que fazem uso dessa medicação¹¹. Considerando ter sido realizado em uma clínica urológica, os dados desse estudo revelam que os níveis de PSA dos grupos, sem fazer nenhuma correção, foram semelhantes, sendo 8,87 no grupo que utilizou inibidores e 8,97 no grupo controle. Portanto, verificamos que não houve distinção durante a abordagem dos pacientes.

Além disso, em um contexto mais abrangente, a ausência de correção dos níveis de PSA pode ser ainda mais impactante. Já que, acredita-se que no sistema privado de saúde do Brasil, apenas cerca de 25 a 30% dos exames de PSA são solicitados por urologistas. Por isso, a supressão nos níveis de PSA induzida pelos 5ARI podem não ser levada em consideração, promovendo um diagnóstico tardio do câncer de próstata e conseqüentemente um pior prognóstico¹².

Desse modo, esse estudo demonstrou que o uso de 5ARI retardou a realização da biópsia prostática. Já que a média de tempo, em meses, até a biópsia nos pacientes em uso de inibidor foi 276,47% maior que o grupo que não utilizou. Da mesma maneira, nos Estados Unidos, em um estudo de coorte de base populacional com 80.875 homens com câncer de próstata, foi observado que o uso de inibidores da 5 alfa reduziu em 39% o risco de mortalidade específica por CaP. Além disso, verificou-se que o tempo entre a elevação dos níveis de PSA e a realização de uma biópsia prostática, foi maior no grupo que usava o medicamento, em média 3,6 anos contra 1,17 anos no grupo de não usuários⁷.

Além disso, a pesquisa conduzida com uma grande população, pôde constatar que pacientes com câncer, previamente usuários de 5ARI possuem pontuação de Gleason mais elevada, maior probabilidade de metástase e aumento nas taxas de mortalidade geral e específica para câncer de próstata⁶. Em contrapartida, em nosso estudo não foi verificada associação, estatisticamente relevante, entre o uso de inibidores e malignidade ou estadiamento de pior prognóstico.

Os dados obtidos pelo estudo norte-americano sugerem que, a supressão dos níveis de PSA, decorrente do uso de 5ARI, não foi levada em consideração durante o rastreamento do câncer de próstata, levando a um diagnóstico tardio e por consequência uma doença avançada de pior prognóstico⁷.

Por outro lado, um estudo conduzido com 18.882 homens que utilizaram finasterida por 7 anos, demonstrou que o uso de 5ARI pode tornar o rastreamento do câncer de próstata por PSA ainda mais eficiente, ao utilizar protocolos que ajustam os valores de PSA¹³. Apesar disso, assim como ocorreu em nosso estudo, foi verificado que na prática clínica, a comunidade médica não faz o ajuste rotineiro dos valores de PSA e, portanto, o uso de 5ARI pode mascarar o desenvolvimento do câncer de próstata⁷.

Esse estudo possui algumas limitações que devem ser levadas em consideração. A disparidade entre o número de pacientes caso e controle é evidente, impossibilitando um pareamento adequado dos grupos. Além disso, em nosso estudo não houve distinção quanto ao uso de finasterida ou dutasterida, apesar da inibição diferenciada dos subtipos enzimáticos de cada medicação. Por

fim, não foi levada em consideração a densidade do PSA (relação entre o PSA e o volume prostático), uma vez que o uso de 5ARI é benéfico para sintomas do trato urinário inferior em indivíduos com próstatas de volume superior a 40 gramas, essa é uma situação que pode contraindicar a biópsia prostática, mesmo quando é ultrapassado o ponto de corte do PSA¹⁴.

Sendo assim, é necessário que sejam realizados estudos com uma população maior e de formato prospectivo para verificar adequadamente os desfechos. Além disso, é fundamental que haja protocolos claros em relação à triagem do câncer de próstata na população que utiliza esses inibidores, além de uma conscientização por parte da comunidade médica.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra a relação do uso de 5ARI com um maior tempo transcorrido entre a realização da biópsia prostática e a violação do ponto de corte padrão do PSA. O atraso pode ser induzido pela falta de ajuste no valor de PSA nos pacientes que utilizam essa medicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
2. INCA. Estimativa 2020. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>>. Acesso em: 10 dez. 2021.
3. Swanson GP, Trevathan S, Hammonds KAP, Speights VO, Hermans MR. Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(5):711–7.
4. Festuccia C, Angelucci A, Gravina GL, Muzi P, Vicentini C, Bologna M. Effects of 5 alpha reductase inhibitors on androgen-dependent human prostatic carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131(4):243–54.
5. Hirshburg JM, Kelsey PA, Therrien CA, Gavino AC, Reichenberg JS. Adverse effects and safety of 5-alpha reductase inhibitors (finasteride, dutasteride): A

- systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(7):56–62.
6. Marberger M. Drug insight: 5 α -reductase inhibitors for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3(9):495–503.
 7. Sarkar RR, Parsons JK, Bryant AK, Ryan ST, Kader AK, McKay RR, et al. Association of Treatment with 5 α -Reductase Inhibitors with Time to Diagnosis and Mortality in Prostate Cancer. *JAMA Intern Med*. 2019;179(6):812–9.
 8. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: Lessons from the REDUCE study. *BJU Int*. 2012;109(8):1162–9.
 9. Heo JE, Koo KC, Hong SJ, Park SU, Chung BH, Lee KS. Prostate-specific antigen kinetics following 5 α -reductase inhibitor treatment may be a useful indicator for repeat prostate biopsy. *Yonsei Med J*. 2018;59(2):219–25.
 10. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The Interpretation of Serum Prostate Specific Antigen in Men Receiving 5 α -Reductase Inhibitors: A Review and Clinical Recommendations. *J Urol*. 2006;176(3):868–74.
 11. Andriole GL et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Urol*. 1999;161(1):350–1.
 12. Busato Júnior WFS. Use of 5 α -reductase inhibitor and delay in prostate cancer diagnosis and treatment. *Int Braz J Urol*. 2020;46(3):456–8.
 13. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(16):1128–33.
 14. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2018;21(1):57–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-017-0024-7>

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desse estudo demonstram uma associação entre o uso de inibidores da 5 alfa redutase com o retardo no tempo decorrido entre a elevação do PSA e a indicação de biópsia prostática. Esse atraso pode ter sido influenciado pela falta de correção dos valores de PSA no grupo em uso de 5ARI. Dessa forma, essa pesquisa revela a importância de uma padronização dos protocolos em relação à triagem do câncer de próstata nos pacientes que utilizam inibidores da 5 alfa redutase, a fim de conscientizar a comunidade médica. Apesar disso, a análise dos dados obtidos não verificou um estadiamento de pior prognóstico ou aumento da malignidade no grupo que utilizou inibidores.

A principal limitação de nosso estudo está no número de pacientes que utilizaram inibidores da 5 alfa redutase, sendo significativamente menor que o grupo que não utilizou. Sendo assim, é necessário que sejam realizados estudos com uma população maior e de formato prospectivo para verificar adequadamente os desfechos.

4 REFERÊNCIAS

ANDRIOLE, G. L. *et al.* Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **The Journal of urology**, v. 161, n. 1, p. 350–351, 1999.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BUSATO JÚNIOR, W. F. S. Use of 5 α -reductase inhibitor and delay in prostate cancer diagnosis and treatment. **International Braz J Urol**, v. 46, n. 3, p. 456–458, 2020.

FESTUCCIA, C.; ANGELUCCI, A.; GRAVINA, G. L.; *et al.* Effects of 5 alpha reductase inhibitors on androgen-dependent human prostatic carcinoma cells. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 131, n. 4, p. 243–254, 2005.

HEO, J. E.; KOO, K. C.; HONG, S. J.; *et al.* Prostate-specific antigen kinetics following 5 α -reductase inhibitor treatment may be a useful indicator for repeat prostate biopsy. **Yonsei Medical Journal**, v. 59, n. 2, p. 219–225, 2018.

HIRSHBURG, J. M.; KELSEY, P. A.; THERRIEN, C. A.; GAVINO, A. C.; REICHENBERG, J. S. Adverse effects and safety of 5-alpha reductase inhibitors (finasteride, dutasteride): A systematic review. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 9, n. 7, p. 56–62, 2016.

INCA. **Estimativa 2020**. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>>. Acesso em: 10 nov. 2021.

MADERSBACHER, S.; SAMPSON, N.; CULIG, Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. **Gerontology**, v. 65, n. 5, p. 458–464, 2019.

MARBERGER, M. Drug insight: 5 α -reductase inhibitors for the treatment of benign prostatic hyperplasia. **Nature Clinical Practice Urology**, v. 3, n. 9, p. 495–503, 2006.

MARBERGER, M.; FREEDLAND, S. J.; ANDRIOLE, G. L.; *et al.* Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: Lessons from the REDUCE study. **BJU International**, v. 109, n. 8, p. 1162–1169, 2012.

MARKS, L. S.; ANDRIOLE, G. L.; FITZPATRICK, J. M.; SCHULMAN, C. C.; ROEHRBORN, C. G. The Interpretation of Serum Prostate Specific Antigen in Men Receiving 5 α -Reductase Inhibitors: A Review and Clinical Recommendations. **Journal of Urology**, v. 176, n. 3, p. 868–874, 2006.

NORDSTRÖM, T.; AKRE, O.; ALY, M.; GRÖNBERG, H.; EKLUND, M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 21, n. 1, p. 57–63, 2018. Springer US. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41391-017-0024-7>>.

SARKAR, R. R.; PARSONS, J. K.; BRYANT, A. K.; *et al.* Association of Treatment with 5 α -Reductase Inhibitors with Time to Diagnosis and Mortality in Prostate Cancer. **JAMA Internal Medicine**, v. 179, n. 6, p. 812–819, 2019.

SWANSON, G. P.; TREVATHAN, S.; HAMMONDS, K. A. P.; SPEIGHTS, V. O.; HERMANS, M. R. Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 155, n. 5, p. 711–717, 2021.

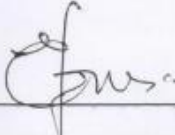
THOMPSON, I. M.; CHI, C.; ANKERST, D. P.; *et al.* Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 16, p. 1128–1133, 2006.

APÊNDICE 1 – DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO


DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO

Nós, Eduardo Gomes e Gabriel Mazzutti Cambraia pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, solicitamos a dispensa do TCLE na pesquisa intitulada “**Uso de inibidores da 5 alfa redutase. Estamos retardando as biópsias prostáticas?**”, em razão de que não haverá abordagem direta de sujeitos de pesquisa. O estudo se baseará em análise de prontuários de homens, acima dos 40 anos, que realizaram biópsia de próstata por alteração de PSA acima do ponto de corte estabelecido, atendidos em consulta urológica de rotina pela equipe de urologistas do Centro Urológico Costa Oeste no município de Toledo, Paraná, durante o período compreendido entre janeiro de 2010 a dezembro de 2020. Os dados coletados serão: idade, uso de inibidores da 5 alfa redutase, níveis de PSA, tempo até a biópsia prostática e resultado da biópsia.

[Toledo, 11 de fevereiro de 2021]



Prof. MSc. Eduardo Gomes
Pesquisador Responsável



Gabriel Mazzutti Cambraia
Colaborador

APÊNDICE 2 – TABELA E FIGURAS

Tabela 1 – Média \pm desvio padrão do tempo até a solicitação da biópsia (em meses). p-valor do teste Kruskal-Wallis.

Tempo até a biópsia (em meses)	Média \pm desvio padrão	p-valor
Geral	4,16 \pm 4,84	
Uso de inibidor - não	3,74 \pm 4,19	<0,0001
Uso de inibidor - sim	10,34 \pm 8,47	

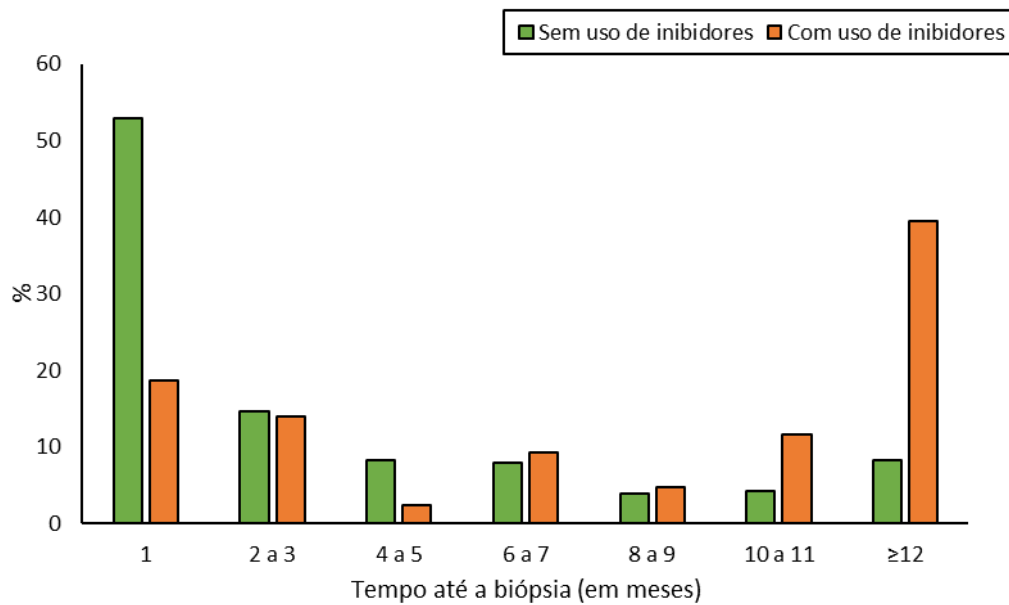


Figura 1 –Porcentagem de pacientes dos grupos que usaram e não usaram inibidor segundo o tempo até a biópsia.

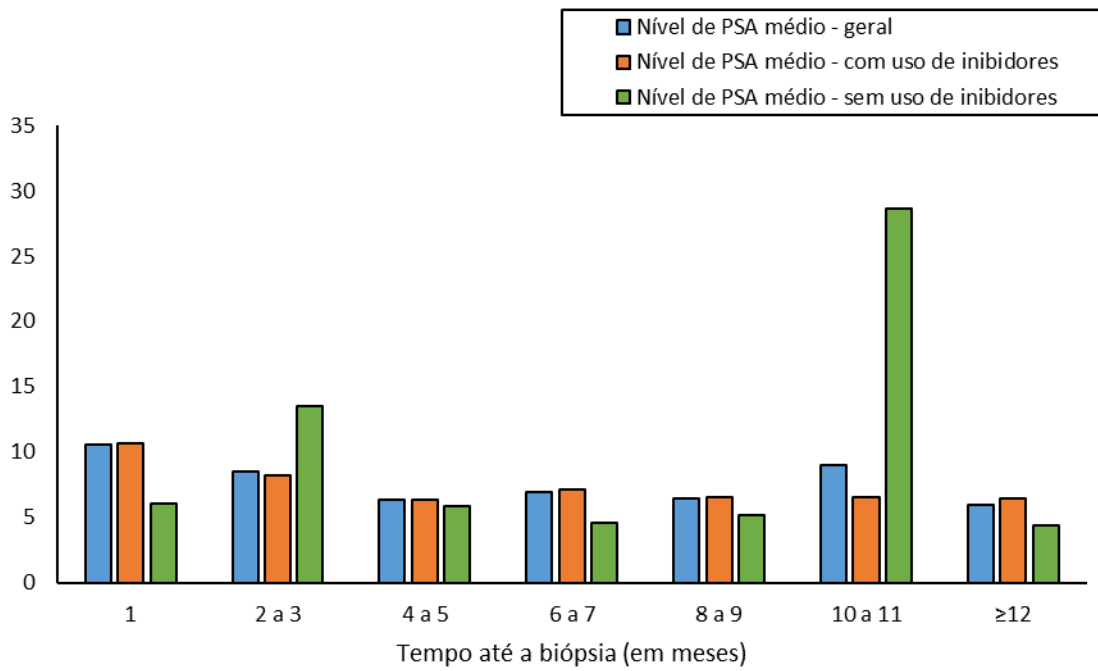


Figura 2 – Média do nível de PSA geral e entre os grupos que usaram e não usaram inibidor em relação ao tempo até a biópsia.

ANEXO – NORMAS DA REVISTA



Objetivo e política editorial

A Revista da Associação Médica Brasileira (RAMB), editada pela Associação Médica Brasileira desde 1954, tem por objetivo publicar artigos que contribuam para o conhecimento médico. A RAMB é indexada nas bases de dados SciELO, Science Citation Index Expanded (SCIE), Scopus, Web of Science, Institute for Scientific Information (ISI), Index Copernicus, LILACS, MEDLINE e CAPES - QUALIS B3. Atualmente, a revista é produzida apenas em versão online, de livre acesso em (www.ramb.org.br) e os artigos são, obrigatoriamente, publicados na língua inglesa.

A RAMB aceita para publicação artigos nas seguintes categorias: Artigos Originais, Artigos de Revisão, Correspondências, Ponto de Vista, Comunicação Rápida, Comentários. O Conselho Editorial recomenda fortemente que os autores leiam a versão on-line da RAMB e analisem os artigos já publicados como modelo para a elaboração de seus trabalhos.

A submissão dos artigos é totalmente gratuita, sem cobrança de qualquer taxa para os autores. Ao submeter o artigo para a RAMB, o(s) autor(es) aceitam) e concorda(m) com as normas da revista.

Informações gerais

Como submeter artigos/Idioma

Os artigos e correspondências deverão ser enviados somente via internet pelo seguinte endereço eletrônico: www.ramb.org.br. Basta a realização de um cadastro, seguido do envio do manuscrito, obedecendo as normas aqui descritas. Só serão aceitos artigos que, dentre seus autores, contenha, no mínimo, um médico.

O artigo deve ser submetido somente na língua inglesa. O conteúdo do material enviado para publicação na RAMB não pode estar em processo de avaliação, já ter sido publicado, nem ser submetido posteriormente para publicação em outros periódicos. A critério do editor chefe, todos os artigos recebidos são revisados por membros do Conselho Editorial.

O Conselho Editorial recomenda que os autores façam uma busca por artigos relacionados ao tema e publicados anteriormente na RAMB ou em outros periódicos indexados no SciELO, utilizando as mesmas palavras-chaves do artigo proposto. Estes artigos devem ser considerados pelos autores na elaboração do manuscrito com o objetivo de estimular o intercâmbio científico entre os periódicos SciELO.

O que acontece depois que o artigo foi submetido

Em virtude do grande número de artigos enviados, o Conselho Editorial adotou critérios de seleção para o processo de revisão por pares. A exemplo do que acontece com outros periódicos, a maior parte dos artigos submetidos não passa para a fase detalhada de avaliação que é a revisão por pares. Os critérios que o Conselho Editorial adotou para essa seleção inicial incluem o perfil editorial da revista e de seus leitores, área de interesse do tema principal do trabalho, título e resumo adequados, redação bem elaborada, metodologia bem definida e correta (incluindo, no caso de estudos clínicos, tamanho amostral, metodologia estatística e aprovação por Comitê de Ética), resultados apresentados de maneira clara e conclusões baseadas nos dados. Esse procedimento tem por objetivo reduzir o tempo de resposta e não prejudicar os autores. A resposta detalhada, elaborada pelos revisores, só ocorre quando o artigo passa dessa primeira fase.

No caso de rejeição, a decisão sobre a primeira fase de avaliação é comunicada aos autores em média duas a três semanas depois do início do processo (que começa logo após a aprovação do formato pelo revisor de forma). O resultado da revisão por pares contendo a aceitação ou a rejeição do artigo para publicação ocorrerá no menor prazo possível.

Embora existam rigorosos limites de tempo para a revisão por pares, a maioria dos periódicos científicos conta com o notável esforço e a colaboração da comunidade científica que, por ter muitas outras atribuições, nem sempre consegue cumprir os prazos. Se o Conselho Editorial considerar que o tempo de revisão está prolongado e está sendo prejudicial para o autor, haverá cancelamento do processo editorial e o artigo será devolvido rapidamente para o autor. Ao receber o parecer dos revisores, os autores deverão encaminhar, em comunicado à parte, todos os pontos alterados do artigo que foram solicitados pelos revisores. Além disso, o texto contendo as alterações solicitadas pelos revisores deverá ser reencaminhado à RAMB na cor vermelha, devendo ser mantido e sublinhado o texto anterior.

A ordem de publicação dos artigos será cronológica, podendo, no entanto, haver exceções definidas pelo Conselho Editorial. Os trabalhos aceitos para publicação serão enviados aos autores e deverão ser revisados e devolvidos no prazo de dois dias, caso contrário o artigo será publicado em sua forma original. Após a aprovação final pelos autores NÃO será possível modificar o texto.

CORPO EDITORIAL

O Corpo Editorial da RAMB é composto pelo Editor Geral, Editores Associados, Editores Colaboradores e Conselho Editorial nas seguintes áreas: Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Saúde Pública, Pediatria, Ginecologia e Obstetrícia, Bioética, Cancerologia, Emergência e Medicina Intensiva, Medicina Farmacêutica e Medicina Baseada em Evidências. O Corpo Editorial será responsável pela revisão e aceitação ou não dos artigos enviados à revista para publicação. O editor-chefe tem as prerrogativas que o cargo lhe confere para aceitar ou não qualquer artigo, independentemente da revisão por pares, assim como definir a edição de sua publicação.

Estilo e preparação de originais

O trabalho deverá ter no máximo 2.800 palavras (incluindo resumo, abstract e referências bibliográficas) e conter, no máximo, 25 referências bibliográficas para artigos originais e demais artigos. Para os artigos de revisão, serão aceitas, no máximo, 40 referências bibliográficas. As referências bibliográficas devem ser recentes, sendo 50% delas dos últimos cinco anos. São aceitas, no máximo, três tabelas ou figuras ou imagens. O artigo deve ser redigido em corpo 12, espaçamento 1,5 linha, com margem de 3 cm de cada lado, e ser encaminhado em Word (arquivo .doc).

Página título

Deverá conter:

- a) O título do trabalho deverá ser conciso e não exceder 75 toques ou uma linha.
- b) Nome, sobrenome do autor e instituição a qual pertence o autor.
- c) Nome e endereço da instituição onde o trabalho foi realizado.
- d) Carta de apresentação, contendo assinatura de todos os autores, responsabilizando-se pelo conteúdo do trabalho, porém apenas um deve ser indicado como responsável pela troca de correspondência. Deve conter telefone, fax, e-mail e endereço para contato.

e) Aspectos éticos: carta dos autores revelando eventuais conflitos de interesse (profissionais, financeiros e benefícios diretos ou indiretos) que possam influenciar ou ter influenciado os resultados da pesquisa ou o conteúdo do trabalho. Na carta deve constar ainda, quando cabível, a data da aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição à qual estão vinculados os autores. É absolutamente obrigatório o envio, juntamente com o artigo, do termo de copyright, disponível no site da Ramb, devidamente assinado pelos autores, sem o qual o artigo não seguirá o seu fluxo normal de avaliação.

f) De acordo com solicitação da Scielo – Scientific Electronic Library Online, a Revista da Associação Médica Brasileira (RAMB) passou a exigir desde Janeiro de 2018, o ORCID como identificador de todos os autores. Para obtê-lo, basta seguir as instruções no site <https://orcid.org/>.

g) Contribuição dos autores: deve ser inserida a contribuição de cada autor ao trabalho.

Tópicos dos artigos

Os artigos originais deverão conter, obrigatoriamente, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas.

Notas de rodapé

Apenas quando estritamente necessárias; devem ser assinaladas no texto e apresentadas em folha separada após a do resumo, com o subtítulo "Nota de rodapé".

AGRADECIMENTOS

Apenas a quem colabore de modo significativo na realização do trabalho. Deve vir antes das referências bibliográficas.

SUMMARY

O summary, com no máximo 250 palavras, deverá conter objetivo, métodos, resultados e conclusões. Após o resumo deverão ser indicados, no máximo, seis Unitermos (recomenda-se o vocabulário controlado do DeCS – Descritores em Ciências da Saúde, publicação da BIREME – Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). Para os termos em inglês recomenda-se o MeSH da base Medline. O Summary visa permitir a perfeita compreensão do artigo. Deve ser seguido de keywords.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As referências bibliográficas (totalizando, no máximo, 25 referências para artigos originais e demais artigos, e 40 referências para artigos de revisão) devem ser dispostas por ordem de entrada no texto e numeradas consecutivamente, sendo obrigatória sua citação. Devem ser citados todos os autores, totalizando seis; acima deste número, citam-se os seis primeiros seguidos de et al. As referências bibliográficas devem ser recentes, sendo 50% devem ser dos últimos cinco anos. O periódico deverá ter seu nome abreviado de acordo com a LIST OF JOURNALS INDEXED IN INDEX MEDICUS do ano corrente, disponível também on-line nos sites: www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html ou www.nlm.nih.gov/citingmedicine ou, se não for possível, a Associação de Normas Técnicas (ABNT).

Referências de “resultados não publicados” e “comunicação pessoal” devem aparecer, entre parênteses, seguindo o(s) nome(s) individual (is) no texto. Exemplo: Oliveira AC, Silva PA e Garden LC (resultados não publicados). O autor deve obter permissão para usar “comunicação pessoal”.

CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

As citações bibliográficas no texto devem ser numeradas com algarismos arábicos sobrescritos, na ordem em que aparecem no texto. Exemplo: Até em situações de normoglicemia⁶.

FIGURAS, TABELAS, GRÁFICOS, ANEXOS

No original deverão estar inseridos tabelas, fotografias, gráficos, figuras ou anexos. Devem ser apresentados apenas quando necessários, para a efetiva compreensão do texto e dos dados, totalizando no MÁXIMO TRÊS.

- a) As figuras devem ser originais e de boa qualidade. As letras e símbolos devem estar na legenda.
- b) As legendas das figuras e tabelas devem permitir sua perfeita compreensão, independente do texto.
- c) As tabelas, com título e legenda, deverão estar em arquivos individuais.
- d) É preciso indicar, em cada figura, o nome do primeiro autor e o número da figura. Figuras e tabelas, com suas respectivas legendas, deverão ser numeradas separadamente, usando algarismo arábico, na ordem em que aparecem no texto. As figuras/imagens devem ser encaminhadas em arquivo .jpg

ABREVIACÕES/NOMENCLATURA

O uso de abreviações deve ser mínimo. Quando expressões extensas precisam ser repetidas, recomenda-se que suas iniciais maiúsculas as substituam após a primeira menção. Esta deve ser seguida das iniciais entre parênteses. Todas as abreviações em tabelas e figuras devem ser definidas nas respectivas legendas. Apenas o nome genérico do medicamento utilizado deve ser citado no trabalho.

TERMINOLOGIA

Visando o emprego de termos oficiais dos trabalhos publicados, a RAMB adota a Terminologia Anatômica Oficial Universal, aprovada pela Federação Internacional de Associações de Anatomistas (FIAA). As indicações bibliográficas para consulta são as seguintes: FCAT – IFAA (1998) – International Anatomical Terminology – Stuttgart – Alemanha – Georg Thieme Verlag , Editora Manole.