

Virgínia Eduarda Monteiro da Silva

Potencial terapêutico de extratos de plantas medicinais em Hiperplasia Benigna da Próstata



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de ciências da Saúde

Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2015

Virgínia Eduarda Monteiro da Silva

Potencial terapêutico de extratos de plantas medicinais em Hiperplasia Benigna da Próstata



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de ciências da Saúde

Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2015

Autora:

Virgínia Eduarda Monteiro da Silva

Potencial terapêutico de extratos de plantas medicinais em Hiperplasia Benigna da Próstata

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação do Professor Doutor José Neves”.

(Virgínia Eduarda Monteiro da Silva)

RESUMO

As doenças da próstata, tais como, a prostatite, a hiperplasia benigna da próstata e o cancro da próstata, apresentam grande relevância clínica pela alta frequência com que ocorrem no cotidiano e pelas consequências que provocam. A Fitoterapia é uma terapêutica não convencional que tem vindo, ao longo das últimas décadas, a despertar o interesse da comunidade geral e científica, nomeadamente pelo seu possível papel na prevenção e tratamento das doenças da próstata, bem como consequência da insatisfação dos pacientes com os efeitos adversos das alternativas médicas, e pela facilidade de acesso e custo deste tipo de tratamento.

São inúmeras as plantas com ação promissora, que podem ser utilizadas no âmbito das doenças prostáticas, algumas delas de uso tradicional ao longo dos séculos. A informação transmitida aos consumidores deve ser sustentada através de estudos clínicos que demonstrem o seu potencial terapêutico, devidamente apoiado em evidências científicas, para a qual os profissionais de saúde devem estar devidamente capacitados. Os extratos de plantas são amplamente utilizados em diversos países, contudo, a sua ação não está totalmente esclarecida, pelo que revisões recentes têm lançado dúvidas sobre os benefícios do seu potencial terapêutico, fundamentando-os com estudos clínicos atualmente disponíveis.

O presente trabalho de revisão bibliográfica, fornece uma visão geral da evolução das doenças da próstata, assim como o impacto das plantas medicinais no tratamento destas patologias, analisando pormenorizadamente as plantas com maior impacto, abordando os seus compostos ativos, mecanismos de ação subjacentes, efeitos secundários, interações com fármacos e, por fim, a respetiva influência no tratamento. A informação disponível é ainda escassa, mas cada vez mais existe um interesse demonstrado por diversos países em desenvolver estudos nesta área.

Palavras-chave: Fitoterapia; Hiperplasia prostática benigna; Licopeno; *Saw Palmetto*; Semente de abóbora; Ensaio clínico; Cancro de Próstata; Prostatite; Inflamação crónica da próstata; Severidade LUTS; Retenção urinária aguda.

ABSTRACT

The prostate diseases such as prostatitis, benign prostatic hyperplasia and prostate cancer, have great clinical relevance for the high frequency with which they occur in daily life and by the consequences that cause. Phytotherapy is a non-conventional therapy that has been, over the past few decades, to awaken the interest of general and scientific community, in particular for his possible role in the prevention and treatment of prostate diseases, as well as a result of the dissatisfaction of patients with adverse effects of medical alternatives, and the ease of access and cost of this type of treatment.

There are many plants with promising action that can be used in the context of prostatic diseases, some of them in traditional use for centuries. The information conveyed to consumers must be sustained through clinical studies that show their therapeutic potential, duly supported by scientific evidence, for which health workers must be properly trained. The plant extracts are widely used in several countries, however, their action is not completely understood, recent revisions that have thrown doubt on the benefits of its therapeutic potential, supporting them with clinical studies currently available.

The present work of literature review, provides an overview of the evolution of diseases the prostate, as well as the impact of medicinal plants in the treatment of these pathologies, analysing in detail the plants with greater impact, addressing their active compounds, the underlying mechanisms of action, side effects, and interactions with drugs, and finally, the respective influence on treatment. The available information is still scarce, but increasingly there is an interest shown by many countries in developing studies in this area.

Keywords: Phytotherapy; Benign prostatic hyperplasia; *Lycopene*; *Saw palmetto*; *Pumpkin seed*; Clinical trials; Prostate Cancer; Prostatitis; Chronic prostatic inflammation; LUTS severity; Acute urinary retention.

DEDICATÓRIA

Ao meu marido e filha que sem eles
todo este caminho teria sido impossível...

AGRADECIMENTOS

Na conclusão de mais uma etapa muito importante do meu percurso acadêmico, não quero deixar de lembrar todos aqueles que me acompanharam e contribuíram para a minha aprendizagem e sucesso ao longo destes 5 anos. Como tal, devo lembrar todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo.

Em primeiro lugar, direciono os meus agradecimentos ao Professor Doutor José Neves, orientador deste trabalho científico, por toda a disponibilidade, incentivo, apoio e partilha de ideias ao longo da realização deste trabalho, bem como durante todo o meu percurso acadêmico.

A todos os docentes da Universidade Fernando Pessoa, nomeadamente da Faculdade de Ciências da Saúde, por toda a transmissão de conhecimentos e sabedoria ao longo da minha aprendizagem académica.

Com especial carinho agradeço ao meu marido e à minha filha por todos estes anos ao meu lado, pelo apoio incansável e incondicional que sempre demonstraram. O vosso amor, compreensão, ensinamentos, dedicação e toda a confiança permitiram-me concluir este sonho de ser Farmacêutica. Um muito obrigada pelas vossas palavras de conforto, pela ajuda, por todos os mimos, e por serem o meu porto seguro sem o qual não saberia viver. Sem vocês todo este caminho teria sido impossível.

Por fim, mas não menos importante agradeço à minha família pelo incentivo e apoio que sempre me deram ao longo do curso e em especial nestes últimos meses e a todos os meus amigos, em especial à Andreia Ribeiro, Diana Pereira e Tânia Rodrigues, pela amizade, paciência, pelo encorajamento e apoio em todos os momentos no decorrer desta longa etapa.

A todos com enorme gratidão o meu sincero obrigada!

“ Enquanto não alcances

Não descanses.

De nenhum fruto queiras só metade.”

Sísifo - Miguel Torga, *Diário XIII*.

ÍNDICE GERAL

Resumo	v
Abstract.....	vi
Agradecimentos.....	viii
Índice de figuras.....	xii
Índice de tabelas.....	xiv
Lista de abreviaturas.....	xv
I. Introdução	1
II. Próstata.....	5
III. Hiperplasia benigna da próstata.....	7
3.1. Idade.....	7
3.2. Fatores étnico-raciais e geográficos.....	8
3.3. Fatores genéticos, familiares e hereditários	8
3.4. Fatores hormonais: testosterona, dihidrotestosterona, estrogênio e fatores de crescimento.....	9
3.5. Síndrome metabólica e doença cardiovascular.....	12
3.6. Obesidade.....	12
3.7. Diabetes.....	12
3.8. Atividade física	13
3.9. Dieta.....	13
3.10. Fatores infecciosos-inflamatórios prostáticos.....	14
3.11. Outros fatores de risco.....	15
IV. Fisiopatologia.....	15
V. Manifestações clínicas	18

VI. Diagnóstico	20
VII. Tratamento	20
VIII. Fitoterápicos com potencial terapêutico na hbp	21
8.1. Palmeira-anã	22
8.2. Ameixeira Africana.....	24
8.3. Urtiga	27
8.4. Sementes de Abóbora	29
8.5. Polén de Centeio	31
8.6. Batata Africana	32
8.7. Preparações fitoterápicas combinadas	34
IX. Conclusão	36
X. Perspetivas futuras	38
XI. Bibliografia	39

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1** – Prevalência da Hiperplasia Benigna da Próstata em função da idade 1
- Figura 2** - Anatomia funcional da próstata, classificação segundo McNeal (1988). . 5
- Figura 3** - Zonas anatómicas da próstata: ZC-zona central; ZP-zona periférica; ZT-zona de transição. 6
- Figura 4** – A testosterona (T) difunde-se para a célula epitelial da próstata e do estroma, podendo interagir diretamente com os recetores androgénicos (esteroides) ligados à região promotora de genes androgénicos regulados. Na célula de estroma, a maioria da T é convertida em DHT, que pode atuar de um modo autócrino na célula estromal ou de uma forma parácrina por difusão para as células epiteliais próximas. A DHT convertida periféricamente (fígado) pode difundir-se na próstata a partir da circulação e agir de maneira endócrina. Por vezes, as células basais da próstata podem servir como um local de produção de DHT, semelhante ao de células de estroma .. 10
- Figura 5** – Ilustração do equilíbrio entre estimuladores de crescimento e fatores inibitórios envolvidos na homeostasia celular na glândula prostática normal e a alteração desse equilíbrio (crescimento celular versus apoptose) originando a Hiperplasia prostática 11
- Figura 6** – Diferentes etapas de evolução hiperplásica do tecido prostático até à obstrução da uretra prostática 16
- Figura 7** – Características histológicas da HBP no tecido prostático glandular (esquerda) e estromal (direita) 16
- Figura 8** – Hiperplasia nodular da próstata. **A** - A fotomicrografia exibindo um nódulo bem demarcado à direita do campo, com uma porção da uretra vista à esquerda. **B** - A fotomicrografia exibindo a morfologia das glândulas hiperplásicas (grandes com projeções papilares). Nódulos bem definidos comprimindo a uretra em direção ao lúmen, deixando apenas uma fenda 17

Figura 9 – Palmeira-anã (<i>Serenoa repens</i>).....	22
Figura 10 – Ameixeira Africana (<i>Pygeum africanum</i> Hook. f.)	25
Figura 11 – Planta inteira e partes da planta (folha, flores, caule, tricomas e raízes de <i>Urtica dioica</i> L	27
Figura 12 – <i>Cucurbita pepo</i> L. - Género que inclui os tipos de abóbora mais comuns, com caule espinhoso, folhas ligeiramente lobadas, sementes frescas com membrana e secas	29
Figura 13 – Centeio (Rye) <i>Secale cereale</i> L. (Gramíneas)	31
Figura 14 – <i>Hypoxis hemerocalídea</i> , partes aéreas e rizoma tuberoso ou cormo ...	33
Figura 15 – Produtos à base de extratos combinados de várias plantas medicinais, comercializados em farmácias comunitárias e ervanárias	34

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores de risco associados à HBP e LUTS.....	7
---	---

LISTA DE ABREVIATURAS

AUA	Associação Americana de Urologia (do inglês, <i>American Urological Association</i>)
AUR	Retenção Urinária Aguda (do inglês, <i>Acute Urinary Retention</i>)
CaP	Cancro da Próstata (do inglês, <i>Cancer of the Prostate</i>)
DHT	Di-hidrotestosterona
DRE	Exame Toque Retal (do inglês, <i>Digital rectal examination</i>)
HBP	Hiperplasia Benigna da Próstata
HPC-1	Cancro da Próstata Hereditário 1 (do inglês, <i>Hereditary Prostate Cancer 1</i>)
IPSS	Índice Internacional de Sintomas Prostáticos (do inglês, <i>International Prostate Symptom Score</i>)
LDH	Lactato Desidrogenase
LUTS	Sintomas do Trato Urinário Inferior (do inglês, <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>)
PSA	Antigénio Prostático Específico (do inglês, <i>Prostate Specific Antigen</i>)
QOL	Qualidade de Vida (do inglês, <i>Quality of Life</i>)
TC	Tomografia Computorizada
TRUS	Ultra Sonografia Transretal (do inglês, <i>Ultra Sonography Transrectal</i>)

I. INTRODUÇÃO

As doenças prostáticas estão enquadradas num conjunto de patologias específicas do homem com uma elevada taxa de mortalidade associada, cujas causas podem ser prevenidas se existir uma melhor e maior informação especialmente direcionada aos homens (EMHF, 2005).

Os tipos de patologia da próstata mais frequentes são a prostatite, hipertrofia benigna da próstata (HBP) e o cancro da próstata sendo que a incidência das duas últimas tem sido maior nas últimas décadas fruto do aumento da esperança de vida média (APU, 2008).

A relação entre a prevalência da HBP e a idade está bem demonstrada pelos estudos clássicos de Barry (1984) obtidos em autópsia. Nestes estudos ficou demonstrado que nenhum homem de idade inferior a trinta anos tinha HBP histológica e que a prevalência aumentava com a idade, com um pico máximo de 88% aos oitenta anos de idade (Berry *et al.*, 1984). Também a APU refere que embora a evolução individual da HBP não seja previsível, as alterações microscópicas iniciam-se por volta dos 30 anos, atingindo cerca de 10% dos homens, sendo a sua prevalência dependente e proporcional à idade e cuja incidência aumenta gradualmente de cerca de 50% em homens com idade superior a 50 anos para 70% em homens com mais de 60 anos, atingindo o pico de incidência, cerca de 90%, por volta dos 80-90 anos (Figura 1).

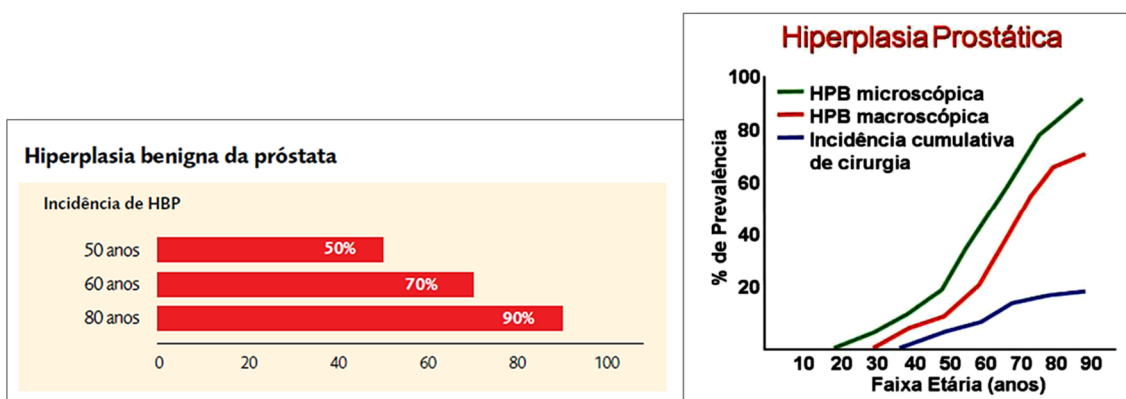


Figura 1 – Prevalência da Hiperplasia Benigna da Próstata em função da idade, (adaptado a partir de Srougi *et al.*, 2008).

Muitos têm sido os estudos que demonstram que, no sexo masculino, a HBP representa um problema de saúde a nível mundial, devido à sua elevada incidência na população idosa. Na verdade a HBP é uma patologia ligada ao envelhecimento que se caracteriza por lesões precursoras de início que vão evoluindo de forma lenta por um período prolongado de tempo (Bardan *et al.*, 2014). Não sendo geralmente uma doença que coloque a vida em risco, manifesta-se clinicamente através de um conjunto de sintomas do trato urinário inferior (STUI), também conhecidos pela sigla LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*), que reduzem significativamente a qualidade de vida dos doentes (Marberger, 2013) conduzindo a uma maior procura de cuidados de saúde, a um melhor e mais precoce diagnóstico e à otimização do tratamento, condicionando assim o aumento da sua prevalência. Assim sendo, estima-se que o tratamento da HBP tenha um aumento considerável da carga económica sobre os recursos de cuidados de saúde.

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2007), a HBP é a causa de morte de 30 em cada 100.000 pessoas, ocupando o terceiro lugar entre as doenças que incitam despesas de saúde mais elevadas nos países desenvolvidos. De facto, o impacto económico da frequência e custos da utilização dos recursos hospitalares em relação aos doentes com HBP é deveras impressionante. A título de exemplo refira-se que em 2001 os custos do tratamento da HBP em Inglaterra eram de \approx £ 89,7 milhões dos quais \approx £48,4 milhões para fármacos e £41,3 milhões para a resseção transuretral prostática (RTU-P) (DiSantostefano *et al.*, 2006). Se tomarmos em linha de conta os elementos fornecidos pelo “*Hospital Episode Statistics*” (HES) de 2007/2008, que se baseia no tratamento efetuado em todos os hospitais ingleses, os custos hospitalares com AUR foram de £29 702 780 e £55 357 650 para a RTU-P. Se a estes custos se aplicar um fator de 19% de modo a refletir toda a população do Reino Unido o custo é de £101 221 912 (Kirby *et al.*, 2010).

Também nos Estados Unidos os custos relativos ao tratamento de HBP excediam, em 1993, \$4 biliões, havendo estudos que ao tomarem em consideração o envelhecimento da população e o aumento da intervenção médica e cirúrgica (Goluboff e Olsson, 1994) estimam que os custos possam ascender a \$26 biliões (Gilbert Jr *et al.*, 2006).

Note-se que este valor de 2006, pode ainda aumentar uma vez que em 2020 segundo os “*US Census Population Projections*” (U.S. Census Bureau, 2003) o número de homens com idades entre os 50 e os 89 anos rondará os 52.5 milhões.

Uma última nota tem a ver com o volume de vendas de fármacos para tratamento da HBP que em 2009 que atingiu os \$US 4.8 bilhões (Ventura *et al.*, 2011). De notar que o tratamento de HBP com recurso a fármacos se faz apenas nos casos com sintomatologia baixa a moderada pelo que os custos totais são necessariamente muito mais elevados.

Culturalmente no nosso país os estudos de impacto económico sempre estiveram afastados da investigação médica, pelo que é quase total a ausência de trabalhos publicados nesta área (Carneiro e Santos, 2002).

Nas últimas décadas, surgiram novas estratégias para tratar a HBP. A evolução de novas terapêuticas farmacológicas e a utilização de fitoterápicos veio revolucionar o tratamento da HBP, relegando a cirurgia para plano secundário.

Os extratos de plantas devido ao seu papel na prevenção e tratamento, mas também pela facilidade de acesso e custo, assim como devido ao descontentamento com os efeitos adversos das alternativas médicas, surgem como uma alternativa de interesse no tratamento das doenças prostáticas, despertando o interesse da sociedade em geral e da comunidade científica. Atualmente na Europa, em particular na Alemanha, Áustria, Itália e França, a fitoterapia é muitas vezes a primeira linha de tratamento a administrar para o alívio dos LUTS.

Os primeiros extratos de plantas prescritos para a gestão de LUTS em homens clinicamente diagnosticados com HBP foram derivados de *Serenoa repens* e *Epilobium parviflorum*, mas um crescente corpo de evidências clínicas foram também atribuídos a outros extratos, nomeadamente ao óleo de *Cucurbita pepo* (sementes de abóbora), *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Scale cereale*, *Hypoxis rooperi*, entre outros (Coulson *et al.*, 2013).

Pretende-se com este trabalho alcançar um melhor conhecimento sobre um tema complexo, onde se focará o papel dos fitofármacos e preparações que englobam a combinação de extratos de plantas, tendo em conta o seu potencial terapêutico, a sua evolução e o seu desfecho clínico. Este aumento no número de casos, mas também a mortalidade envolvida, imprime uma elevada importância e urgência na otimização de estratégias de prevenção, abordagem diagnóstica e tratamento destas doenças. Como tal, o tratamento deverá não só objetivar o alívio dos sintomas, mas também evitar a progressão da doença (Santos *et al.*, 2007; Coulson *et al.*, 2013).

Esta revisão bibliográfica realizada como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, procura contribuir para uma visão geral da evolução da HBP, da sua prevalência e carga económica sobre os recursos de cuidados de saúde, assim como o seu interesse no papel das terapias alternativas para o seu tratamento.

Em termos metodológicos e tendo por base os objetivos traçados para o desenvolvimento desta monografia, procedeu-se à pesquisa bibliográfica em livros, artigos científicos e outras publicações em diversas bases de dados científicas como o *PubMed*, *Science Direct*, *B-On*, *Scielo*, *Medline*, entre outros, selecionando-se os mais relevantes e utilizando palavras-chave como: *Phytotherapy*; *Benign prostatic hyperplasia*; *Saw palmetto*; *Pygeum africanum*; *Urtica dioica*; *Pumpkin seed*; *Hypoxis rooperi*; *Scale cereale*; *clinical trials*; *prostate cancer*; *prostatic inflammation*; *prostatitis*, sem limite temporal.

Na pesquisa foram identificados artigos científicos disponíveis *on-line* e em texto completo, porém com o objetivo de aprofundar melhor o tema, relativamente ao potencial terapêutico dos extratos de plantas na HBP, houve necessidade de recorrer a vários dados bibliográficos presentes dentro dos artigos acima referidos, cuja discussão se desenvolveu a partir da temática, tendo em conta a opinião de vários autores.

II. PRÓSTATA

A próstata é a maior glândula acessória do aparelho genital masculino localizada à frente do reto, na base da bexiga e inclui os primeiros centímetros da uretra (uretra prostática). Tem o formato e tamanho de uma noz, com cerca de 20 gramas de peso e é envolvida pela cápsula prostática (Moore e Dalley, 1999). Segundo McNeal (1988), a próstata do adulto divide-se anatômica e funcionalmente em quatro zonas distintas (Figura 2): zona periférica, que corresponde a cerca de 75% do total da glândula, (região de origem predominante do cancro), zona central, que corresponde a cerca de 20% do volume prostático (de origem e função pouco conhecida), zona de transição que representa cerca de 5% do volume total junto às glândulas periuretrais e a fibromuscular anterior (não glandular e sem significado clínico). Histologicamente pode-se dividir as células prostáticas em dois grandes grupos: as células do epitélio glandular e as células do estroma prostático (Moore e Dalley, 1999; De Carvalho *et al.*, 2001).

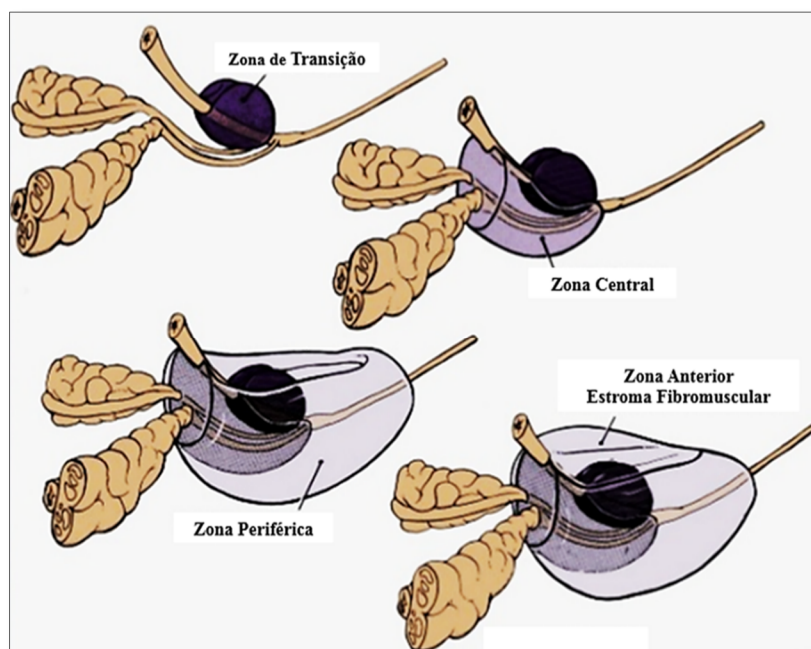


Figura 4 - Anatomia funcional da próstata, classificação segundo McNeal (1988), (adaptado a partir de Nardoza Júnior *et al.*, 2010; McNeill *et al.*, 2010).

O tamanho da próstata é geralmente expresso em unidade volúmica (cm^3), sendo que uma próstata normal tem cerca de 15-20 cm^3 e é atravessada em toda sua extensão pela uretra, envolta pela fâscia ou bainha prostática, através da qual deve fluir a urina, (Figura 3).

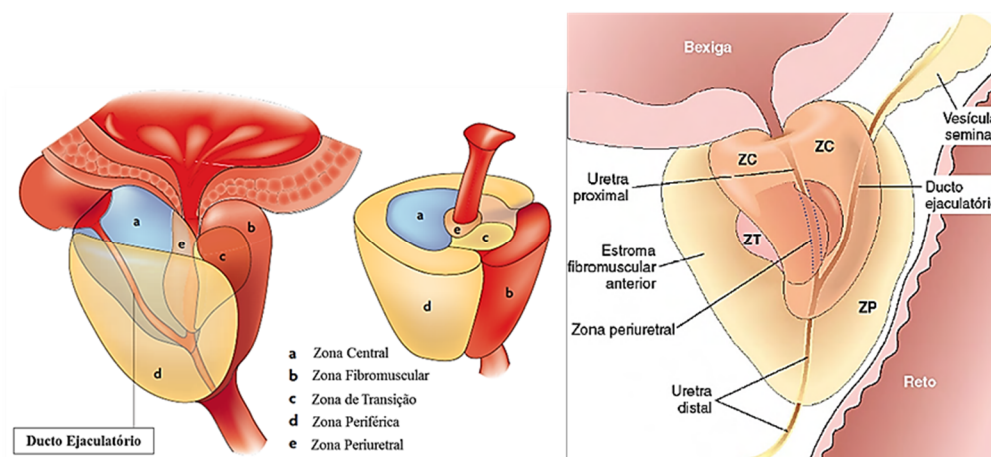


Figura 7 - Zonas anatômicas da próstata: ZC-zona central; ZP-zona periférica; ZT-zona de transição, (adaptado a partir de De Marzo *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2013).

Com o início da puberdade, o crescimento acelerado da próstata desloca o esfíncter, com atrofia do músculo sobrejacente, resultando num isolado segmento do músculo do esfíncter distribuído ao redor da próstata. Estruturalmente, a próstata normal é composta por 70% de elementos glandulares e 30% de estroma fibromuscular.

A próstata tem um papel importante no controlo do fluxo do jato urinário durante a micção, para além de fechar a saída da urina durante a ejaculação e assim evitar que a urina se misture com o esperma. A sua função principal é a produção de secreções que contribuem para o volume do esperma, ajudando a manter a vitalidade e a mobilidade dos espermatozoides. As secreções da próstata, designadas por fluido prostático, são ricas em nutrientes e enzimas, nomeadamente a enzima PSA cujos níveis séricos são comumente usados na avaliação da progressão da HBP. Estes são então drenados na parte prostática da uretra através dos ductos prostáticos, cuja secreção é acrescentada ao líquido seminal (De Carvalho *et al.*, 2001; Fonseca, 2010).

III. HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

A HBP é uma das doenças benignas mais comuns nos homens, que pode conduzir ao aumento do volume da próstata (BPE - *benign prostatic enlargement*), obstrução da próstata (BPO - *benign prostatic obstruction*) e/ou sintomas do trato urinário inferior (LUTS - *lower urinary tract symptoms*). A primeira fase patológica é assintomática e envolve uma progressão de HBP microscópica para macroscópica. Os LUTS incomodativos ocorrem em cerca de 30% dos homens com mais de 65 anos sugerindo fatores adicionais, para além da idade.

Segundo Patel e Parsons, (2014), associados à HBP e LUTS há fatores de risco não modificáveis (idade, geografia, genética) e fatores de risco modificáveis (hormonas esteroides, síndrome metabólico, obesidade, atividade física, dieta e inflamação) (Patel e Parsons, 2014).

Tabela 2 - Fatores de risco associados à HBP e LUTS, (adaptado a partir de Patel e Parsons, 2014).

Fatores não modificáveis	Fatores modificáveis
Idade	Hormonas
Genéticos	• Testosterona
Geográficos / Raciais	• Dihidrotestosterona
	• Estrogénio
	Síndrome metabólica
	Obesidade
	Diabetes
	Dieta
	Atividade física
	Inflamação

3.1. Idade

A idade constitui talvez o principal fator de risco para desenvolvimento da HBP e dos seus sintomas. A prevalência de HBP aumenta de forma marcante com a idade. Barry *et al.* (1997) verificaram após autópsia a cadáveres uma prevalência de HBP histológica de 8%, 50% e 80% nas 4^a, 6^a e 9^a década de vida respetivamente (Barry *et*

al., 1997) e muitos outros estudos seja na Europa, Ásia ou Estados Unidos têm demonstrado que a idade é um fator de risco (Guess *et al.*, 1990; Bosch *et al.*, 1995; Tantiwong *et al.*, 2002; Wei *et al.*, 2005; Kok *et al.*, 2009).

3.2. Fatores étnico-raciais e geográficos

São vários os estudos internacionais que têm mostrado heterogeneidade geográfica, na prevalência de HBP e LUTS. De facto, em homens do Sudeste da Ásia foram observados volumes prostáticos significativamente menores em relação às populações ocidentais (Jin *et al.*, 1999) e homens de ascendência afro-americana mostraram ser 56% mais propensos a desenvolver a doença, quando comparados com homens caucasianos, tendo 2,5 vezes mais possibilidade de sucumbir à doença (Pandey e Gupta, 2009; Heidenreich *et al.*, 2014).

3.3. Fatores genéticos, familiares e hereditários

São muitas as evidências de uma predisposição genética para a HBP. Segundo Nardoza Júnior *et al.* (2010) os homens aparentados têm um risco relativo de desenvolver HBP quatro vezes mais alto que a restante população. Vários estudos estimam que o contributo de fatores genéticos para o aparecimento de LUTS moderada a alta ou severa em homens idosos é de cerca de 72% (Pearson *et al.*, 2003; Rohrmann *et al.*, 2006; Parsons, 2010). E os trabalhos de Partin *et al.* (1994), envolvendo gémeos, mostram taxas de concordância de 63% e 26% para LUTS e HBP respetivamente (Partin *et al.*, 1994).

Também os polimorfismos genéticos, nomeadamente os de nucleótido único (SNPs) têm sido implicados no desenvolvimento da HBP. Indivíduos cujo gene que codifica o recetor androgénico apresente repetições CAG têm duas vezes maior risco de apresentar HBP histológica e 16 vezes mais caso a SNP seja no gene do antigénio prostático específico (PSA) G-158 (Soni *et al.*, 2012).

3.4. Fatores hormonais: testosterona, dihidrotestosterona, estrogênio e fatores de crescimento

Existem evidências, e é geralmente aceite, que o envelhecimento e os androgénios são necessários para o desenvolvimento de HBP, sendo mesmo sugerido que as alterações dependentes da idade e da homeostasia endócrina podem ser de relevância para o desenvolvimento desta condição (Koch, 2001). De facto, sabe-se que no envelhecimento masculino, ocorre um processo de remodelação prostática significativo, especialmente no estroma fibromuscular, no epitélio glandular na região periuretral e na zona de transição (Briganti *et al.*, 2009). Sabe-se também, que o nível prostático de dihidrotestosterona (DHT) e do recetor de androgénios permanece alto com a idade e que a diminuição de androgénios leva a uma involução parcial da HBP estabelecida (Peters e Walsh, 1987) e que pacientes castrados antes da puberdade ou afetados por doença genética que impede a produção de androgénios ou a sua ação não desenvolvem HBP (Wilson e Roehrborn, 1999).

A etiologia molecular de HBP ainda é incerta. O aumento do número de células que se observa tanto pode ser devido à proliferação epitelial e estromal como a um programa apoptótico danificado. Androgénios, estrogénios, interações estroma-epitélio, fatores de crescimento e neurotransmissores podem desempenhar um papel de forma isolada ou em combinação no desenvolvimento do processo hiperplásico (Roehrborn, 2008).

Nas células prostáticas secretoras a 5α -redutase converte a testosterona em DHT, um potente estimulador do crescimento prostático que, para além de ser necessário para o desenvolvimento da próstata, parece desempenhar um papel central na patogénese de HBP. Na verdade, a DHT liga-se aos recetores de androgénios formando um complexo que atua sobre genes específicos, dando início a um processo de transcrição e de síntese das proteínas que modulam a proliferação das células epiteliais (Figura 4). Para além disso, a DHT estimula as células do estroma prostático, levando-as a secretar, juntamente com o estradiol, fatores de crescimento que também promovem a proliferação das glândulas prostáticas (Briganti *et al.*, 2009). Em contraste com esta

situação a falta de androgénios resulta num decréscimo da síntese proteica e na involução do tecido. Para além da inativação de genes chave dependentes de androgénios (antigénio específico da próstata) a falta de androgénios conduz à ativação de genes envolvidos na morte celular programada (Kyprianou e Isaacs, 1989; Martikainen *et al.*, 1990).

Também o uso de inibidores da 5 α -redutase (finasterida e dutasterida) causa uma diminuição nas concentrações séricas de DHT (Amory *et al.*, 2007) e previne a progressão clínica de HBP e LUTS (McConnell *et al.*, 2003)

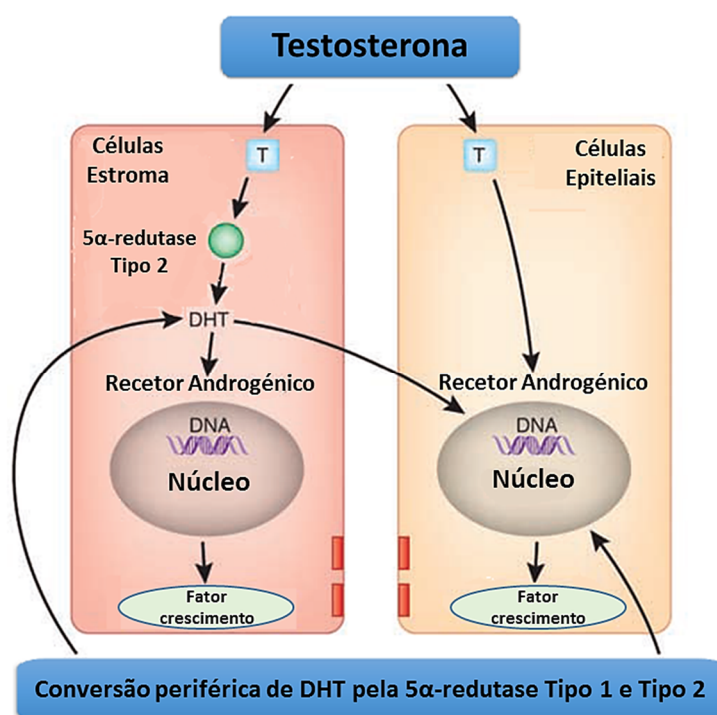


Figura 10 – A testosterona (T) difunde-se para a célula epitelial da próstata e do estroma, podendo interagir diretamente com os recetores androgénicos (esteroides) ligados à região promotora de genes androgénicos regulados. Na célula de estroma, a maioria da T é convertida em DHT, que pode atuar de um modo autócrino na célula estromal ou de uma forma parácrina por difusão para as células epiteliais próximas. A DHT convertida periféricamente (fígado) pode difundir-se na próstata a partir da circulação e agir de maneira endócrina. Por vezes, as células basais da próstata podem servir como um local de produção de DHT, semelhante ao de células de estroma, (adaptado a partir de Roehrborn, 2008).

Em contraste com a DHT a relação entre o estrogênio e a HBP e LUTS não está estabelecida havendo estudos que reportam associação positiva, negativa e nula (Parsons *et al.*, 2010). Há, no entanto, um estudo que mostra um aumento da eficácia na redução da proliferação das células estromais em HBP pelo uso de moduladores seletivos dos recetores de estrogênio em combinação com inibidores da 5 α -redutase (Kumar *et al.*, 2012).

Para além da ação direta dos androgénios na regulação da função e crescimento prostático eles exercem uma ação indireta pelo estímulo, via secreção autócrina, parácrina e mesmo endócrina, à secreção dos fatores de crescimento tais como, o fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento transformador alfa (TGF- α), fator de crescimento tipo insulina (IGF) e, com particular realce, a família dos fatores de crescimento de fibroblástico (FGF). Na próstata, o mais importante é o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) que tem uma expressão 2 a 3 vezes superior na HBP quando comparado à próstata normal (APU, 2008).

Uma vez estimulados, os fatores de crescimento estimulam atividades específicas nas células prostáticas, como a proliferação das células epiteliais (KGF) e estromais (FGF). Resulta pois, que há fortes evidências de uma interdependência entre os fatores de crescimento, os seus recetores e o ambiente hormonal da próstata que pode resultar na alteração do equilíbrio entre a proliferação celular e a morte celular originando HBP (Figura 5) (Lee e Peehl, 2004; Taboga *et al.*, 2009).

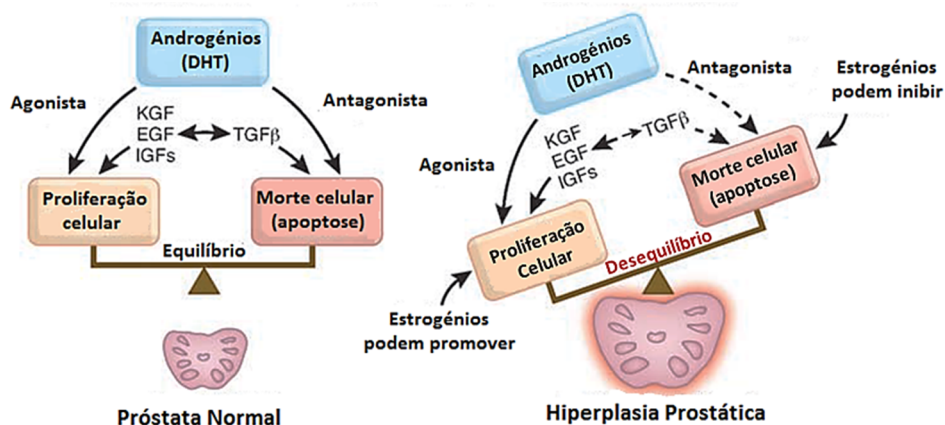


Figura 13 – Ilustração do equilíbrio entre estimuladores de crescimento e fatores inibitórios envolvidos na homeostasia celular na glândula prostática normal e a alteração desse equilíbrio (crescimento celular versus apoptose) originando a Hiperplasia prostática, (adaptado a partir de Roehrborn, 2008).

3.5. Síndrome metabólica e doença cardiovascular

A síndrome metabólica corresponde a um conjunto anormalidades metabólicas tais como obesidade, intolerância à glucose, dislipidemia e hipertensão, que aumenta o risco de doença cardiovascular. Num estudo de coorte (estudo utilizado para designar um grupo de indivíduos com um conjunto de características, observadas durante um determinado período de tempo) os homens diagnosticados com pelo menos três componentes da síndrome metabólica apresentaram um aumento de 80% da prevalência de LUTS. Outros estudos mostram que homens com doença cardíaca têm um risco significativamente aumentado de desenvolver HBP e LUTS (Meigs *et al.*, 2001; Joseph *et al.*, 2003; De Nunzio *et al.*, 2012).

3.6. Obesidade

Têm sido feitas associações positivas entre o volume prostático e o índice de massa corporal (IMC) e o perímetro abdominal (Parsons *et al.*, 2013) Os homens obesos apresentam um risco aumentado de 3,5 vezes de apresentar HBP que homens não obesos (Parsons, 2007).

Por outro lado, são vários os estudos que mostram que em homens obesos pode haver um potencial atraso no diagnóstico de HBP (apresentam PSA normal) e consequentemente, no início do tratamento e um maior risco se houver necessidade de cirurgia (Parsons, 2007; Pandey e Gupta, 2009; Nardoza Júnior *et al.*, 2010; Parsons *et al.*, 2011; Parsons *et al.*, 2013).

Também se verifica um decréscimo de eficácia dos medicamentos finasterida (Parsons *et al.*, 2012) e dutasterida (Muller *et al.*, 2013).

3.7. Diabetes

Diversos estudos de coorte envolvendo milhares de indivíduos têm associado a diabetes com o aumento do tamanho da próstata e o aumento do risco de desenvolver

HBP e LUTS (Gupta *et al.*, 2006; Parsons *et al.*, 2008; Sarma *et al.*, 2009; Parsons *et al.*, 2013).

Também os estudos efetuados em Olmsted County (Minnesota) mostram que indivíduos diabéticos em tratamento viram diminuídas as probabilidades de terem LUTS moderada/severa em comparação com indivíduos não medicados (Sarma *et al.*, 2012).

3.8. Atividade física

Um estudo de meta-análise sobre 11 estudos publicados (n=43 083 homens) sugere que a atividade física moderada a vigorosa reduz o risco de HBP ou LUTS em 25% relativamente a um estilo de vida sedentário (Parsons e Kashefi, 2008). Vários outros estudos mostram uma relação consistente entre o aumento da atividade física e a diminuição dos riscos de HBP (histológica, clínica) e LUTS (Parsons *et al.*, 2011; Parsons *et al.*, 2013).

3.9. Dieta

A quantidade calórica ingerida e uma série de alimentos tais como, as carnes vermelhas, a gordura, o leite e derivados aumentam potencialmente o risco de HBP ao passo que vegetais, frutas ácidos gordos polinsaturados, ácido linoleico vitamina A e vitamina D estão associados a um decréscimo do risco de HBP e LUTS (Parsons, 2007; Kristal *et al.*, 2008; Maserejian *et al.*, 2011)

Também se tem associado de forma inversa a presença de licopeno, selênio e caroteno com HBP e LUTS (Tavani *et al.*, 2006; Parsons, 2007; Kristal *et al.*, 2008).

Quanto ao zinco e à vitamina C tanto têm sido associados ao decréscimo como aumento do risco em desenvolver HBP (Tavani *et al.*, 2006; Kristal *et al.*, 2008; Maserejian *et al.*, 2011; Holton K, 2013).

Relativamente à ingestão de álcool um estudo de meta-análise sobre 19 estudos revelou estar associada a uma diminuição do risco de desenvolver HBP mas a um aumento do risco de desenvolver LUTS (Parsons e Im, 2009).

3.10. Fatores infecciosos-inflamatórios prostáticos

Dados epidemiológicos sugerem uma relação entre a inflamação e a HBP, estando por isso bem reconhecido por urologistas e patologistas que a HBP e inflamação muito frequentemente coexistem. Segundo Di Silverio *et al.*, (2003), em 3942 exames histológicos de doentes com HBP, a incidência inflamatória foi de 43% dos casos, em particular, 30% dos casos inflamação crónica (Di Silverio *et al.*, 2003; Sciarra *et al.*, 2007). Também se verifica uma relação muito forte entre HBP e inflamação em espécimes obtidos por cirurgia e onde a extensão e severidade da inflamação corresponde à magnitude do aumento do volume e área da próstata (Anim *et al.*, 1998; Nickel *et al.*, 1999).

Indivíduos que apresentam LUTS têm maior probabilidade de apresentar valores de proteína C-reativa (marcador da inflamação sistémica) mais altos (Rohrmann *et al.*, 2005).

Num estudo coorte de uma comunidade verificou-se que a toma diária de anti-inflamatórios não esteroides levou a uma diminuição significativa dos riscos de LUTS, volume prostático elevado e PSA alto sugerindo que a inibição das vias inflamatórias potencialmente atenua os riscos de desenvolver HBP (Sauver *et al.*, 2006).

A origem da inflamação crónica da próstata ainda é incerta e pode residir em vários estímulos concomitantes, tais como, infeções por *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis* que aumentam o risco de valores elevados de PSA (Sutcliffe *et al.*, 2005), elevados títulos séricos de IgG para citomegalovírus, herpes, vírus do papiloma humano e hepatite (Sutcliffe *et al.*, 2007), resposta autoimune e refluxo de urina. Segundo Gandaglia *et al.*, (2013) todos estes fatores podem promover uma reação inflamatória no tecido prostático, indutora do

crescimento fibromuscular prostático pela expressão no estroma de fatores de crescimento epitelial (ex: fator de crescimento do fibroblastos, FGF-2) e, conseqüentemente, a proliferação anormal de células da próstata. A inflamação pode então influenciar o microambiente tecidual desde logo pelo ambiente deficitário em oxigênio resultante do processo inflamatório, o que provoca a neovascularização e o aumento de fatores de crescimento endoteliais (FGF-7, FGF- β , FGF-2 e IL-2) levando a um ciclo vicioso (Nardoza Júnior *et al.*, 2010). Por outro lado, a produção de radicais livres, a atividade da cicloxigenase (COX) e a síntese de óxido nítrico (NO) também contribuem para alterar o microambiente tecidual na medida em que podem alterar a estrutura e função das proteínas, induzir alterações genéticas, causar modificações pós-tradução, incluindo aquelas que estão envolvidas na reparação do ADN e dos processos apoptóticos, e fomentar a proliferação celular (Sciarra *et al.*, 2007; Gandaglia *et al.*, 2013).

Do que acima foi referido parece claro que o dano tecidual, a hipoxia e o processo crônico de cicatrização, levam a um processo persistente de estimulação do estroma e dos tecidos epiteliais prostáticos, resultando na patogênese e progressão da HBP (Gandaglia *et al.*, 2013; Bardan *et al.*, 2014) originando uma importante ligação entre processos inflamatórios e indução do crescimento da próstata (Sciarra *et al.*, 2007).

3.11. Outros fatores de risco

A hipertensão, os níveis séricos de lípidos e lipoproteínas e o tabaco têm sido considerados fatores de risco modificáveis se bem que ainda não esteja esclarecido o seu padrão de risco (Parsons, 2011).

IV. FISIOPATOLOGIA

Por definição, a fisiopatologia é o estudo das funções anormais ou patológicas dos vários órgãos e aparelhos do organismo. McNeal foi o primeiro a mostrar que a BPH se desenvolve a partir da zona de transição da próstata (McNeal, 1978). Nesta região prostática (Figuras 6-7) ocorre um processo de remodelação significativa dos tecidos,

epitelial e estromal com a formação de nódulos que variam em quantidade relativa e constituem os dois padrões histológicos dos quadros de HBP.

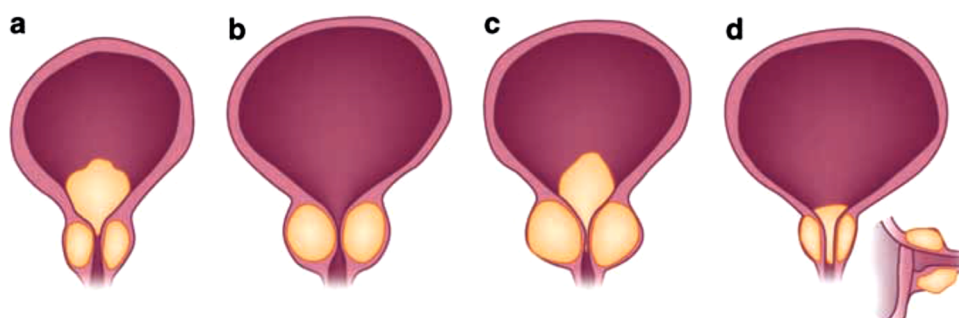


Figura 6 - Diferentes etapas de evolução hiperplásica do tecido prostático até à obstrução da uretra prostática (adaptado a partir de Roehrborn, 2008).

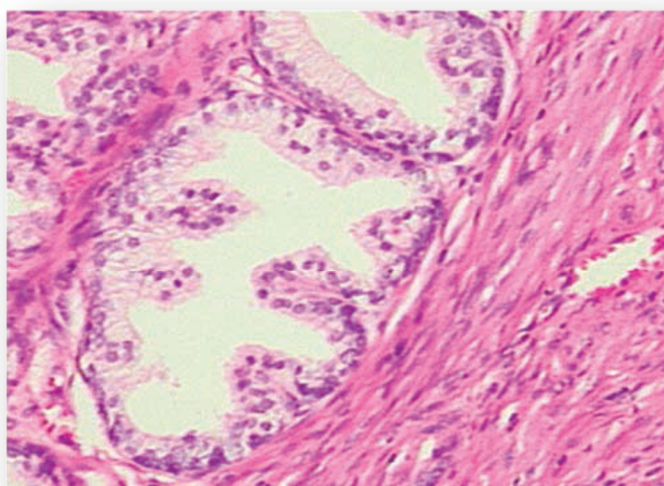


Figura 7 – Características histológicas da HBP no tecido prostático glandular (esquerda) e estromal (direita), (adaptado a partir de Roehrborn, 2008).

A sintomatologia obstrutiva decorrente de HBP resulta de três mecanismos fisiopatológicos distintos:

1) Obstrução uretral propriamente dita

O desenvolvimento anormal do tecido prostático e a conseqüente formação de nódulos hiperplásicos provoca compressão da uretra causando dificuldade em urinar, uma vez

que diminui ou interrompe o fluxo da urina desde a bexiga até ao pênis (Figura 8), resultando daí as suas complicações, como por exemplo retenção urinária aguda (AUR) ou risco de infeção do trato urinário (ITU) ou, ainda formação de cálculos urinários (Koch, 2001; Kumar *et al.*, 2013).

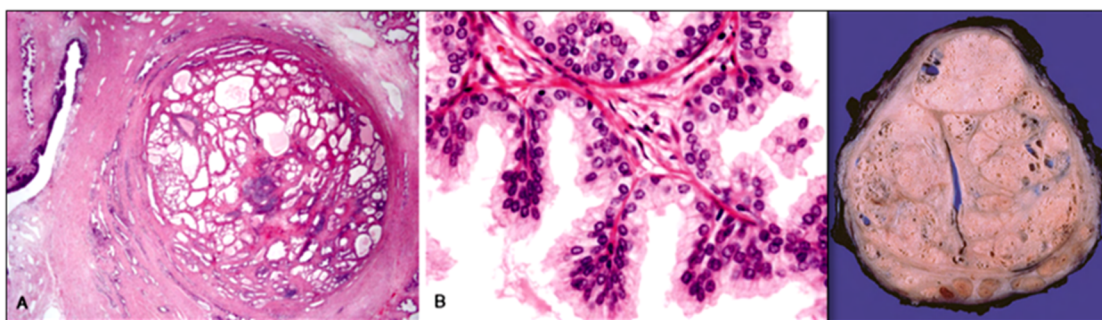


Figura 8 - Hiperplasia nodular da próstata. **A** - A fotomicrografia exibindo um nódulo bem demarcado à direita do campo, com uma porção da uretra vista à esquerda. **B** - A fotomicrografia exibindo a morfologia das glândulas hiperplásicas (grandes com projeções papilares). Nódulos bem definidos comprimindo a uretra em direção ao lúmen, deixando apenas uma fenda (adaptado a partir de Kumar *et al.*, 2013).

A par do efeito mecânico causado pelo crescimento prostático ocorre também um efeito funcional, relacionado com a contração das fibras musculares existentes no colo vesical, cápsula e estroma prostático (Garg *et al.*, 2006).

2) Reação do detrusor à obstrução

Na sequência da obstrução infravesical resultante da hiperplasia prostática e em resposta ao esforço contínuo de esvaziamento vesical, o músculo da bexiga (detrusor) pode sofrer um processo de hipertrofia originando uma bexiga hiperativa que se caracteriza pelo espessamento da parede vesical, formação de trabéculas devido aos feixes musculares hipertróficos e formação de celas e divertículos por herniação da mucosa vesical através dos feixes musculares.

Quando a obstrução progride e se prolonga, o músculo detrusor da bexiga perde a sua capacidade contráctil, as pressões de esvaziamento são baixas e o músculo detrusor passa a ser hipoativo e, em casos extremos, não apresenta contração (Rolo, 2008).

3) Estímulos neuronais anormais originados pela próstata

A musculatura lisa da próstata apresenta grande abundância de recetores α -adrenérgicos do subtipo A1 (Lepor e Tang, 1993; Lepor *et al.*, 1993) e contrai por estimulação simpática sendo este o mecanismo explicativo dos quadros de prostatismo em pacientes com glândulas sem crescimento exagerado (Roehrborn e Schwinn, 2004; FITZPATRICK, 2006).

Contudo, surgem alterações em recetores nervosos da mucosa vesical, que condicionam o aparecimento de instabilidade vesical e agravam os sintomas de “prostatismo” (McNaughton-Collins e Barry, 2005).

Apesar da ação dos recetores A1 mediar a tensão ativa no músculo liso prostático humano ainda não está claro se outros fatores podem regular contração do músculo liso como se pode depreender pela presença das isoenzimas de tipo IV e tipo V de fosfodiesterase na próstata. A presença destas isoenzimas coloca a hipótese de que os inibidores de fosfodiesterase podem ser candidatos adequados para a terapia de HBP e LUTS (Ückert *et al.*, 2001; McVary *et al.*, 2007).

V. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em termos clínicos, a tendência da evolução da HBP não tratada, traduz-se num agravamento progressivo, lento mas objetivo, quer dos LUTS, quer do aumento do volume da próstata.

O que parece importante tratar, não será tanto o aumento de tamanho, mas sim as suas consequências, caso existam e que são de dois tipos: as consequências clínicas traduzidas por queixas, por vezes debilitantes, e a obstrução mecânica, que pode em poucos anos deteriorar a dinâmica urinária e mesmo a anatomia do aparelho urinário (Monteiro, 2010).

As manifestações clínicas de HBP resultantes de armazenamento (irritativos) têm a ver com o aumento do tônus e da contractilidade do detrusor como resposta à barragem infravesical condicionada pela HBP (e por outros mecanismos mais complexos ainda por esclarecer na totalidade). Causam grande desconforto e revelam-se através de noctúria, polaciúria, urgência miccional, dor suprapúbica, disúria, desconforto uretral e dor. Por outro lado, os sintomas de esvaziamento (obstrutivos) resultam do efeito mecânico da próstata sobre a uretra, são mais frequentes e incluem hesitação miccional, esforço miccional, jato fraco, jato entrecortado, gotejamento terminal e sensação de esvaziamento vesical incompleto (Arianayagam *et al.*, 2011).

Quando há obstrução acentua-se o risco de complicações como o desenvolvimento de retenção urinária aguda, infecções do trato urinário, litíase vesical, cálculos na bexiga (pedras) e hematúria macroscópica (sangue na urina) varia entre os 4% e os 73% e requer, habitualmente, hospitalização (Coulson *et al.*, 2013).

As manifestações clínicas da HPB são flutuantes, com períodos de exacerbação e períodos de acalmia (Ribal, 2013). Observou-se que cerca de 50% dos pacientes melhoram ou mantêm-se estáveis quando seguidos por dois anos. A causa dessa flutuação dos sintomas não é bem conhecida, mas pode resultar de oscilações do tônus da musculatura lisa existente no colo vesical, cápsula prostática e estroma fibromuscular. Apesar dos períodos de melhora, os sintomas tendem a ser progressivos com o passar do tempo.

A correlação entre o volume prostático e a intensidade dos sintomas é fraca. Alguns indivíduos podem apresentar uma grande massa prostática sem terem queixas urinárias significativas, outros podem ter próstatas próximas ao volume normal e queixarem de grande desconforto e alteração da qualidade de vida. Esta discrepância provavelmente resulta de alterações nas funções da bexiga que ocorrem com o envelhecimento e do aumento da zona de transição da próstata (Madersbacher *et al.*, 1999).

VI. DIAGNÓSTICO

A Organização Mundial de Saúde e as principais sociedades e associações urológicas do mundo, com o intuito de estabelecer um critério global para avaliação de pacientes com HBP, estabeleceram para avaliação inicial mínima que quantifica os sintomas urinários, por meio da história clínica do paciente, de um questionário normalizado e validado internacionalmente, como o Índice Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS), de exame de urina tipo I, da determinação do antígeno prostático específico (PSA) e do exame de toque retal (DRE). Tendo em vista a alta prevalência de LUTS incômodos, a abordagem diagnóstica para o problema deverá ser bastante simples e direta (Arianayagam *et al.*, 2011).

Obviamente, a inflamação crônica da próstata pode ser histologicamente detetada apenas em pacientes que se submetem a biópsias de próstata por suspeita de cancro de próstata. No entanto, a maioria dos pacientes com LUTS/HBP não passam por uma biópsia da próstata. Assim sendo, o uso de marcadores específicos associados à inflamação crônica da próstata tem sido proposto como uma potencial alternativa. Apesar de a IL-8, aparentemente, ser o marcador substituto mais confiável e preditivo para identificar pacientes com inflamação crônica da próstata, o seu uso ainda não é popular, requerendo estudos clínicos adicionais antes da sua introdução na prática clínica. Atualmente, a IL-6, a IL-8, a proteína C reativa e o fator de crescimento beta são os biomarcadores mais promissores, no entanto, são ainda necessários estudos complementares para confirmar o seu verdadeiro valor prognóstico (Bardan *et al.*, 2014).

VII. TRATAMENTO

O tratamento da HBP e LUTS é feito com o objetivo de aliviar as manifestações clínicas, melhorar os sintomas e a qualidade de vida do paciente, bem como corrigir

ou prevenir o desenvolvimento de condições secundárias graves resultantes das complicações relacionadas com o crescimento prostático.

Os LUTS leves geralmente podem ser controlados através de conselhos de alterações simples do estilo de vida, nomeadamente evitar a ingestão excessiva de líquidos e moderar o consumo de álcool e de cafeína, que por se tratar de uma metilxantina, aumenta a produção urina. Por sua vez, os LUTS moderados a graves, e tendo em conta os exames clínicos efetuados, têm várias opções de tratamento que alternam entre a conduta expectante (tratamento não ativo) até à terapia farmacológica cuja abordagem reside basicamente em três classes de medicamentos: inibidores da 5-alfa-redutase, os alfa-bloqueadores e os agentes fitoterápicos, e a intervenção cirúrgica sendo que o tratamento farmacológico se torna o tratamento de primeira linha na gestão terapêutica (Averbeck *et al.*, 2010; Coulson *et al.*, 2013; Marberger, 2013).

VIII. FITOTERÁPICOS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO NA HBP

A utilização de extratos de plantas no tratamento de sintomas associados com a HBP data do séc. XV a.C. (Dreikorn *et al.*, 1989) e é muito comum na Europa de tal forma que ainda hoje constitui o tratamento de primeira linha na Áustria e Alemanha para o tratamento de LUTS baixo a moderado e representa 90% das drogas prescritas no tratamento de HBP (Pagano *et al.*, 2014).

Em Itália, o tratamento com os extratos de plantas representam 49% de todos os tratamentos para BPH, enquanto agentes bloqueadores hormonais e alfa-adrenérgicos (alfa-bloqueadores) constituem apenas 10% dos tratamentos combinados (Di Silverio *et al.*, 1993).

Nos Estados Unidos os fitoterápicos usados no tratamento de HBP não sendo prescritos estão disponíveis como suplementos alimentares e são usados por cerca de um quarto dos indivíduos que previamente foram tratados à HBP (Bales *et al.*, 1999). Também o uso da fitoterapia é amplamente aceite e usado em países orientais.

Existem vários compostos fitoterapêuticos disponíveis para o tratamento da HBP sintomática, sendo que os agentes mais frequentemente prescritos e estudados são os fitoterápicos produzidos a partir de extratos de *Serenoa repens/Sabal serrulata*, derivados da baga da palmeira-anã. No entanto, outros extratos de plantas, nomeadamente, *Pygeum africanum*, *Cucurbita pepo*, *Urtica dioica*, *Secale cereale*, *Hypoxis hemerocallidea*, entre outros, são também utilizados na terapêutica da HBP, por vezes até em terapia combinada (MacDonald *et al.*, 2012).

8.1. Palmeira-anã

Desde o início dos anos de 1700 que os índios do sudeste americano usavam os frutos da palmeira-anã americana (Figura 9), *Serenoa repens* (Batram) Smell (= *Sabal serrulata*) (Fam. *Arecaceae*), para tratar uma variedade de distúrbios urinários e da próstata tais como atrofia testicular, disfunção erétil, hiperplasia prostática e inflamação (Lowe e Ku, 1996).



Figura 9 – Palmeira-anã (*Serenoa repens*), (adaptado a partir de Chevallier, 1997; Gerber, 2000).

Hoje em dia o extrato seco do fruto maduro de *S. repens* é o agente fitoterápico mais comumente usado no tratamento da HBP nomeadamente na Europa (Di Silverio *et al.*,

1993) e é um dos principais ingredientes de medicamentos como o Permixon PA109, Curbicina, Prostagalen, Prostaselect, Prostavigol e Stroger forte (Dreikorn *et al.*, 1989).

Wilt *et al.* (2000), fizeram a revisão de 18 ensaios envolvendo 2939 homens. Dessa revisão resulta que os homens tratados com *Serenoa repens* comparativamente aos homens tratados com placebo viram melhorada a sintomatologia urinária que os afetava assim como os fluxos urinários. *Serenoa repens* diminuiu a noctúria e melhorou a taxa de fluxo urinário. Esta revisão mostra também que a melhoria dos sintomas é comparável aos indivíduos a receberem tratamento com finasterida (Wilt *et al.*, 2000).

Mantovani (2010) refere dois estudos em pacientes com HBP que mostraram que a toma de 320 mg/dia durante 30 dias foi eficaz na redução da taxa de micção e do tamanho da próstata (Mantovani, 2010). Por sua vez, Azimi *et al.*, (2012) mostrou que a eficácia do uso dos frutos de palmeira-anã no tratamento de HBP era equivalente à tansulosina e em combinação com urtiga revelava efeitos semelhantes à finasterida mas com menos efeitos colaterais (Azimi *et al.*, 2012). Também Bertaccini *et al.*, (2012), referem estudos demonstrativos da eficácia do uso dos frutos da palmeira-anã na redução da disúria em homens afetados com BPH (Bertaccini *et al.*, 2012). Mais recentemente, uma revisão sistemática (MacDonald *et al.*, 2012) aponta no sentido de que o uso dos frutos de palmeira-anã não promove melhorias significativas de LUTS superiores ao placebo, mesmo em doses crescentes.

Apesar deste estudo, e eventualmente outros, apontarem em sentido contrário as diretrizes da Associação Europeia de Urologia, afirmam que os extratos de *Serenoa repens* reduzem, significativamente, a noctúria em comparação com placebo (de la Taille, 2013) e a generalidade dos ensaios fitoterápicos, sobre *S. repens*, publicados até ao momento, têm mostrado uma melhoria significativa no trato urinário inferior, quer no esvaziamento da bexiga, quer nas pontuações dos questionários IPSS (base para avaliar os sintomas urinários de pacientes com hiperplasia prostática), bem como um perfil de segurança favorável. Também são referidas melhorias significativas na função erétil, diminuindo o número de efeitos secundários e complicações após a

ressecção transuretral da próstata, sobretudo no que toca ao sangramento, devido ao seu efeito anti edematoso, assim como uma melhoria geral na qualidade de vida dos pacientes (Geavlete *et al.*, 2011).

A toma do extrato de *S. repens* provoca efeitos, pouco frequentes e reversíveis, relacionados com dor abdominal, diarreia, náuseas, fadiga, dor de cabeça, diminuição da libido e rinite (Agbabiaka *et al.*, 2009; MacDonald *et al.*, 2012). (Geavlete *et al.*, 2011), (Izzo, 2012) e (Pagano *et al.*, 2014) descrevem um perfil de segurança dos extratos de *S. repens* satisfatório, não havendo evidência de interações com outros medicamentos.

Os principais constituintes químicos presentes nos frutos de *S. repens* são os ácidos gordos livres (90%), incluindo o ácido oleico, ácido linoleico, linolénico, entre outros e os seus ésteres etílicos e metílicos (ácidos gordos esterificados) correspondentes (7%), bem como pequenas quantidades de esteróis (β -sitosterol, campesterol, estigmasterol e daucosterol), triglicéridos, flavonóides e ainda uma percentagem mínima de compostos como arabinose, glucose, galactose e outras substâncias (WHO, 1999; Gerber, 2000; Maccagnano *et al.*, 2006).

Os mecanismos de ação de *S. repens* têm sido investigados quer *in vitro* quer *in vivo* e, embora não estejam totalmente esclarecidos, parecem incluir alteração no metabolismo do colesterol, efeitos anti estrogénicos, anti androgénicos e anti-inflamatórios, inibição da atividade da 5α -redutase e ainda, um decréscimo na disponibilidade de ligação das hormonas sexuais às globulinas (McGuire, 1987; Dreikorn *et al.*, 1989; Di Silverio *et al.*, 1992; Marwick, 1995).

8.2. Ameixeira Africana

Embora as folhas, raízes e casca de *Pygeum africanum* Hook [= *Prunus africana* Kalman] (Fam. *Rosaceae*) sejam tradicionalmente utilizadas no tratamento de diversas doenças só em meados de 1960, se descobriu a ação benéfica que a casca seca do tronco da ameixeira africana (Figura 10) tem na gestão da HBP, quer para suprimir LUTS, reduzir a hiper-reatividade da bexiga, diminuir a inflamação ou

proteger contra o crescimento anormal da próstata (WHO, 1999; Wilt *et al.*, 2000; Bodeker *et al.*, 2014).



Figura 10 - Ameixeira Africana (*Pygeum africanum* Hook. f.), (adaptado a partir de Scott e Springfield, 2004a; Kadu *et al.*, 2012; Bodeker *et al.*, 2014).

Nos últimos 30 anos, em toda a Europa, devido ao elevado custo e efeitos adversos, resultantes da cirurgia e terapêutica farmacológica, muitos pacientes utilizam tratamentos fitoterápicos alternativos, à base de extratos da casca de *P. africanum*, como Tadenan®, Bidrolar®, Pygenil®, entre outros.

Wilt *et al.*, (2000) após análise de um grande número de estudos envolvendo um elevado número de indivíduos (717) verificam que o uso do extrato de *P. africanum* promove uma melhoria na noctúria em comparação com o placebo.

Em 2002, uma meta-análise de 18 ensaios clínicos, envolvendo 1.562 homens com idade média de 66 anos, sugeriu um potencial benefício pelo uso do extrato de *P. africanum* em pelo menos um dos parâmetros de eficácia (sintomas gerais, noctúria, pico de fluxo de urina, ou volume residual). A maioria dos estudos utilizou um extrato padronizado de 75 a 200 mg por dia de *P. africanum*, por forma a garantir a mesma dose de produto.

Apesar de alguns efeitos adversos como diarreia, dor abdominal, obstipação, náuseas e dor de cabeça, (Moyad, 2014), os extratos da ameixeira africana parecem ser uma opção capaz no tratamento de HBP pois providenciam uma melhora significativa dos sintomas urológicos. Apesar de tudo, há insuficiência de resultados que limitam a capacidade para estimar a sua eficácia e tolerância, resultando na necessidade de mais estudos clínicos, utilizando um único tipo de extrato padronizado, por um período de tempo maior e com métodos validados, a fim de obter informações conclusivas (Moyad, 2014; Allkanjari e Vitalone, 2015).

A maioria das substâncias ativas presentes na casca de *P. africanum* é composta por álcoois n-docosanol (0,6%) e seus derivados, e β -sitosterol (15,7%). No entanto, outros elementos estão presentes na sua composição, incluindo triterpenos, como o ácido ursólico (2,9%), oleanólico e os seus homólogos, ácidos gordos (62,3%), compreendendo mirístico, linoléico, oleico, ésteres de ácido ferúlico, e esteróis como daucosterol, sitosterone, e campesterol (WHO, 1999; Moyad, 2014).

À semelhança do que acontece com extratos de outras de plantas, o extrato de *P. africanum* parece ter uma ação multifatorial, logo, o seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido. No entanto, foram sugeridos vários mecanismos de ação para o extrato de *P. africanum*, incluindo, atividade anti-inflamatória, a modulação da contratilidade da bexiga, a diminuição da produção de leucotrienos, a diminuição da produção de outros metabolitos 5-lipoxigenase, inibição da produção fibroblastos, inibição da atividade hormonal androgénica e da progesterona, inibição da expressão endógena de PSA, reparação da atividade secretora do epitélio da próstata, inibição de ambos os tipos de 5α -redutase, redução do edema prostático e da inflamação, bem como a diminuição da permeabilidade dos vasos induzida pela histamina (WHO, 1999; Dreikorn, 2002; Moyad, 2014).

8.3. Urtiga

Urtica dioica L. (Fam. *Urticaceae*) vulgarmente conhecida por urtiga (Figura 11), ortiga, ortigão, urtigão e urtiga-maior, é usada desde a idade média primeiro como diurético, depois para problemas articulares e, atualmente no tratamento de HBP.



Figura 11 - Planta inteira e partes da planta (folha, flores, caule, tricomas e raízes de *Urtica dioica* L. (adaptado a partir de Joshi *et al.*, 2014).

Há estudos que sustentam uma melhora significativa da sintomatologia mas sem diminuição protática (Ghorbanibirgani *et al.*, 2013), outros sustentam uma melhora significativa nos LUTS Qmax e IPSS e mesmo uma ligeira redução do tamanho da próstata (medido por TRUS) após os seis meses de tratamento e que se mantém após 18 meses de tratamento (Safarinejad, 2005) e há ainda outros estudos que mesmo utilizando doses superiores de extrato de urtiga não confirmam os anteriores (Moyad, 2014; Allkanjari e Vitalone, 2015).

A contradição existente nos resultados dos diversos estudos sugere que a utilização de *U. dioica* no tratamento de HBP não é tão convincente quanto a ação de outros extratos nomeadamente de palmeira anã e ameixeira africana e daí a necessidade de estudos adicionais, randomizados, antes que haja uma recomendação da utilização de *U. dioica* no tratamento de LUTS (Moyad, 2014; Allkanjari e Vitalone, 2015).

Refira-se contudo, que há estudos que sugerem que a combinação de extratos de urtiga com outros extratos, nomeadamente de *S. repens* e *P. africanum*, apresenta algum benefício no tratamento de LUTS (Melo *et al.*, 2002).

O extrato de urtiga é geralmente bem tolerado, podendo resultar em reações alérgicas, raras, e distúrbios gastrointestinais leves no entanto, está contraindicado durante a gravidez, lactação e em crianças com idade até 12 anos devido aos seus efeitos no metabolismo androgénico e estrogénico. Devido ao facto da *Urtica dioica* L. possuir taninos na sua composição, poderá interagir com a ingestão concomitante de ferro, provocando uma redução do efeito na suplementação do ferro (Moyad, 2014; Allkanjari e Vitalone, 2015). Também até à data não foram reportadas interações com outras drogas (Pagano *et al.*, 2014).

Tem sido descrito que, o extrato das raízes de urtiga isolado a partir de *Urtica dioica* L. e/ou de *Urtica urens* L., possui um grande número de compostos de polaridade diferente e pertencentes a diferentes categorias de produtos químicos, que sugerem a sua atividade, incluindo os ácidos gordos, terpenos, fenilpropanóides, linhanos (fito estrogénios antioxidantes), cumarinas, fenóis, triterpenos, ceramidas, esteróis e os seus glicósidos (β -sitosterol, estigmasterol, daucosterol, campesterol), e lectinas (WHO, 1999; Chrubasik *et al.*, 2007).

A existência destes constituintes está naturalmente relacionada com os seus mecanismos de ação que, segundo alguns autores como Peumans *et al.* (1983), Chaurasia and Wichtl, (1987), Wagner *et al.* (1994) e Wichtl, (2002), tem a ver com a atividade inibidora da 5α -reductase, bem com a atividade anti-inflamatória, provavelmente devido à presença de escopoletina (cumarina) e β -sitosterol. Para além destes mecanismos de ação há outros autores que sugerem algum efeito sobre a inibição da aromatase, da atividade de TNF (fator de necrose tumoral), bem como sobre o bloqueio dos fatores de crescimento e os seus recetores de esteroides através das lectinas e polissacarídeos, suprimindo o metabolismo e crescimento prostático, bem como a proliferação de linfócitos T e ativação do complemento, contribuindo assim para uma atividade prostática anti proliferativa e anti-inflamatória, por inibição da COX e da lipoxigenase (Chrubasik *et al.*, 2007; Madersbacher *et al.*, 2007).

Também as linhanos contidas no extrato de urtiga parecem ter uma ação inibidora sobre a globulina de ligação das hormonas sexuais (SHBG) impedindo dessa forma a ligação da DHT aos recetores na membrana das células prostáticas (Chrubasik *et al.*, 2007; Madersbacher *et al.*, 2007; Allkanjari e Vitalone, 2015).

8.4. Sementes de Abóbora

As sementes, folhas, flores e frutos de *Cucurbita pepo* L. (Fam. *Cucurbitaceae*) popularmente conhecida como abóbora (Figura 12), cabaça amarga, abobrinha, abóbora verão, aboboreira, bogango, abóbora-amarela, entre outros, são bastante utilizadas na medicina popular contudo, no que ao tratamento da doença prostática diz respeito, não há evidências convincentes de que os extratos de semente de abóbora isolados atuem no sentido de uma melhoria dos sintomas ou dos fluxos de medida, o que não acontece quando usadas em conjunto com outros extratos (Madersbacher *et al.*, 2007; Moyad, 2014; Allkanjari e Vitalone, 2015).



Figura 12 - *Cucurbita pepo* L. - Género que inclui os tipos de abóbora mais comuns, com caule espinhoso, folhas ligeiramente lobadas, sementes frescas com membrana e secas, (adaptado a partir de Chevallier, 1997; Lim, 2012).

Alguns estudos revelaram que a riqueza em zinco do extrato de semente de abóbora poderia levar ao encolhimento da próstata hiperplásica no entanto, não se sabe de que modo isso poderia ocorrer (Pagano *et al.*, 2014).

Não foram reportados até há data efeitos secundários graves, embora possa ser responsável por leves problemas gastrointestinais, como por exemplo indigestão e diarreia, bem como a perda de eletrólitos provavelmente devido às suas propriedades diuréticas. A alteração da INR (Relação Internacional Normalizada-indicador de tempo de protrombina) poderá ocorrer, motivo pelo qual, está contraindicada em caso de terapia concomitante com anticoagulantes (Allkanjari e Vitalone, 2015).

Na sua composição química *C. pepo* L possui como constituintes ativos alfa e gama-tocoferol e tocotrienol (vitamina E), carotenoides (incluindo luteína), proteínas, hidratos de carbono, ácidos gordos, na sua maioria mono e poli-insaturados (ácido oleico e linoleico), aminoácidos não essenciais (incluindo citrulina e cucurbitine), elementos minerais (incluindo o fósforo, cálcio, potássio, ferro, selênio e zinco) e fitosteróis primários $\Delta 5$ - $\Delta 7$ - $\Delta 8$ (incluindo por exemplo, sitosterol, campesterol, estigmasterol, clerosterol e isofucosterol). Os esteróis $\Delta 7$ têm uma estrutura química semelhante à DHT, como tal, podem inibir competitivamente a ligação da DHT aos seus recetores. Os constituintes principais do óleo das sementes de abóbora incluem um fixo de fitosteróis e terpenos e na fração não saponificável acumula-se o esqualeno. Estruturas de potenciais marcadores, esqualeno e cucurbitina (3-aminocarboxipirrolidina) (WHO, 1999; Lim, 2012; Moyad, 2014; Allkanjari e Vitalone, 2015).

O conhecimento dos mecanismos de ação do extrato de sementes de abóbora é limitado e inconclusivo, no entanto, há dados laboratoriais preliminares relativos ao óleo de sementes de abóbora que sugerem a atividade anti-inflamatória, inibição da enzima 5 α -reductase e, inibição da ligação da DHT aos recetores androgénicos, como os mecanismos de ação mais prováveis (WHO, 1999; Moyad, 2014; Allkanjari e Vitalone, 2015).

8.5. Polén de Centeio

O extrato de pólen de *Secale cereale* L. (Fam. *Graminaceae*), Figura 13, é bem conhecido em urologia, no tratamento de LUTS e HBP (Allkanjari e Vitalone, 2015).

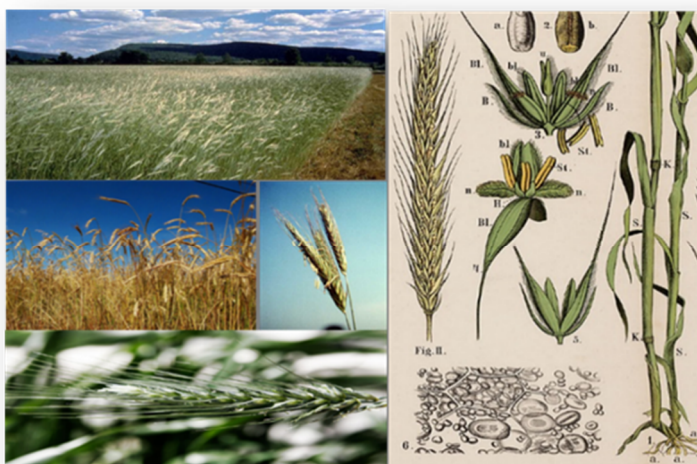


Figura 13 - Centeio (Rye) *Secale cereale* L. (Gramíneas), (adaptado a partir de USDA, 2015).

Em geral, os estudos realizados sugerem que o extrato de pólen de centeio é bem tolerado e raramente causa sintomas gastrointestinais ou reações alérgicas na pele (Pagano *et al.*, 2014), melhorando os sintomas urológicos incluindo a noctúria. Refira-se, no entanto, que os ensaios de uma maneira geral são de curta duração, envolvem poucos indivíduos e não usam um produto estandardizados (Wilt *et al.*, 2000).

Mais recentemente, Xu *et al.*, (2008) realizaram um ensaio clínico aleatório, com 240 doentes com HBP e IPSS superior a 7 (Xu *et al.*, 2008). Neste ensaio foram utilizadas doses de 350 mg ou 750 mg de Cernilton (extrato de pólen de centeio) duas vezes por dia, durante 4 anos. Os resultados do ensaio mostraram melhorias significativas nos valores de IPSS, volume da próstata, PVR, Qmax, e taxa de retenção urinária. Também a necessidade de cirurgias foi significativamente reduzida para a dosagem mais elevada. Por outro lado também se verificou que não houve alterações significativas no valor de PSA e nenhuma toxicidade ou efeitos adversos foram encontrados. Segundo os investigadores, este ensaio clínico é deveras interessante e importante, uma vez que, a

administração a longo prazo de 750 mg de Cernilton pode melhorar os sintomas da HBP e evitar a sua progressão clínica numa forma melhor e mais rápida do que somente com 375 mg do mesmo produto. Assim, são necessários ensaios clínicos futuros para provar que a utilização de doses maiores de Cernilton pode fazer mais sentido clínico para o tratamento da HBP/LUTS (Moyad, 2014; Allkanjari e Vitalone, 2015).

O extrato total do pólen de *Secale cereale* L. (Cernilton), obtido por digestão microbiana do pólen seguida de extração com água e acetona, é pois composto por uma fração solúvel em água rica em proteínas, hidratos de carbono, vitaminas, minerais e outra solúvel em acetona que contém esteróis nomeadamente β -esteróis (Allkanjari e Vitalone, 2015).

É de notar contudo, que a composição dos produtos comerciais (comprimidos/cápsulas) é muito variável, o que torna difícil a interpretação dos resultados (Allkanjari e Vitalone, 2015).

Embora não sejam completamente conhecidas as substâncias ativas presentes no extrato de pólen de *S. cereale* L. há vários mecanismos de ação que têm sido propostos: **i)** inibição da 5α -reductase, **ii)** bloqueio dos recetores α -adrenérgicos, **iii)** atividade anti-inflamatória por inibição da biossíntese de prostaglandinas e leucotrienos (Dreikorn, 2002; Pagano *et al.*, 2013; Moyad, 2014; Allkanjari e Vitalone, 2015).

8.6. Batata Africana

Hypoxis hemerocalidea Fisch.Mey. & Avé-Lall. (= *Hypoxis rooperi*) (Fam. *Hypoxidaceae*) é tradicionalmente conhecida como planta medicinal (Figura 14). É usada no tratamento de uma série de doenças, incluindo infeções do trato urinário, prostatite (inflamação da próstata) e HBP (Scott e Springfield, 2004; Drewes *et al.*, 2008; Allkanjari e Vitalone, 2015), o que motivou ao aparecimento de formas farmacêuticas industrializadas contendo produtos derivados de *Hypoxis rooperi* tais como o Harzol[®] ou o Azuprostat[®].

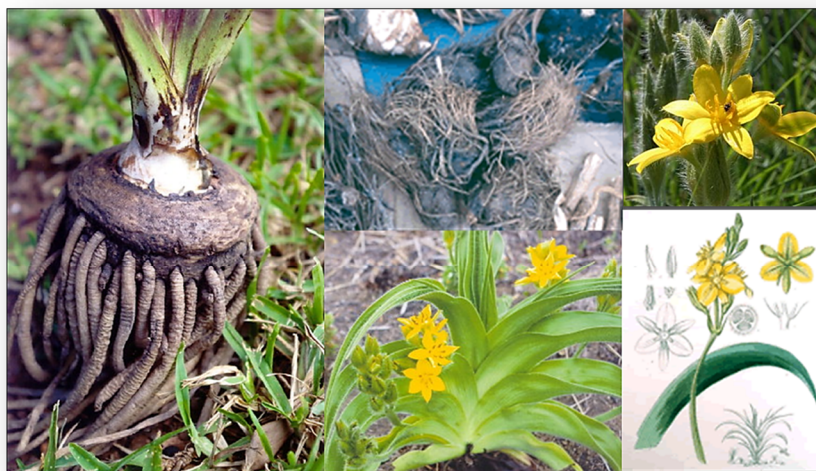


Figura 14 - *Hypoxis hemerocalidea*, partes aéreas e rizoma tuberoso ou cormo, (adaptado a partir de Scott e Springfield, 2004; Drewes *et al.*, 2008).

Segundo Scott e Springfield, (2004b) mostraram que o extrato de *H. hemerocalidea* provocava uma diminuição estatisticamente significativa nos sintomas sentidos por indivíduos com ligeira a moderada HBP. Idênticos resultados foram obtidos por Allkanjari e Vitalone, (2015) que relataram uma diminuição no volume residual de pós-vazio, um aumento no fluxo urinário, uma melhoria significativa em complicações aparentes ena pontuação do questionário IPSS.

Até à data os efeitos adversos de *H. rooperi* relatados incluem cólicas abdominais leves, náuseas, vômitos e diarreia (Allkanjari e Vitalone, 2015). Apesar disso, há que ter em atenção que a toma destes extratos pode reduzir os níveis de açúcar no sangue pelo que, é aconselhável que indivíduos diabéticos, com hipoglicemia, e/ou a tomaram medicamentos ou suplementos que afetem a concentração de açúcar no sangue tenham cuidado, podendo mesmo haver necessidade de monitorização por um profissional de saúde dos níveis de glicose no soro bem como o ajuste da medicação (Dedhia e McVary, 2008; Allkanjari e Vitalone, 2015).

Os principais constituintes de *Hypoxis hemerocalidea* são os esteróis (β -sitosterol e β -sitosterol glucósido), os polissacáridos e as lignanas, principalmente a norlignana que é o hipoxósido que é convertido enzimaticamente em rooperol, composto biologicamente

ativo. Também foi identificada a presença de outros metabolitos tais como taninos, saponinas, polifenóis e glucósidos (Allkanjari e Vitalone, 2015).

Os mecanismos de ação desta planta não são ainda bem conhecidos no entanto, dada a presença dos β -sitosteróis é de supor que pelo menos algum ou alguns deles estejam relacionados com alterações no metabolismo do colesterol ou com atividade anti-inflamatória (via interferência com o metabolismo das prostaglandinas) (Lowe e Ku, 1996). Também têm sido sugeridos outros mecanismos nomeadamente efeitos anti androgénicos ou anti estrogénicos e diminuição da ligação da testosterona à proteína *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), que age como um modulador da secreção androgénica nos tecidos, inibição da 5α -redutase ou diminuição da ligação à DHT (Dedhia e McVary, 2008).

8.7. Preparações fitoterápicas combinadas

Os estudos com extratos de *U. dioica* e de *C. pepo* sugerem que a ação destes extratos poderá ser reforçada através da combinação dos extratos de outras plantas, tais como *S. repens* e/ou *P. africanum* (Wilt *et al.*, 2000), daí que existam, atualmente no mercado formas farmacêuticas como o Prostagutt forte® (extrato de palmeira anã e extrato de raízes de urtiga), Prostavit® (zinco, óleo de sementes de abóbora, palmeira anã e raiz de urtiga), o Prostaxen® (óleo de sementes de abóbora, palmeira anã, zinco, licopeno), entre outros (Figura 15), que relevam os efeitos sinérgicos numa preparação combinada (Dreikorn, 2002).



Figura 15 - Produtos à base de extratos combinados de várias plantas medicinais, comercializados em farmácias comunitárias e ervanárias.

De facto, uma revisão sistemática dos estudos que incidiram sobre a utilização de extratos combinados de plantas medicinais para o tratamento dos sintomas associados à HBP concluiu que estes melhoram os sintomas urológicos, traduzindo-se numa menor frequência de micção e noctúria, redução da dor e/ou ardor ao urinar, aumento do fluxo urinário, proteção contra a inflamação do trato urinário fatores que, em conjunto, asseguram um saudável funcionamento da próstata, bem como numa melhor qualidade de vida. No entanto, embora se observe um alívio da sintomatologia irritativa e obstrutiva da HBP, é aconselhável alguma prudência pois os estudos incluíram populações de pesquisa muito pequenas não sendo possível tirar uma conclusão definitiva devido à falta de estudos adicionais (Dreikorn, 2002; Fullhase *et al.*, 2013).

Também recentemente se demonstrou que uma combinação entre o extrato de palmeira-anã, o selénio e o licopeno é mais eficaz do que o extrato de palmeira-anã isolado na ação anti-inflamatória (Altavilla *et al.*, 2011; Bonvissuto *et al.*, 2011) na expressão de fatores de crescimento e no *stress* oxidativo (Altavilla *et al.*, 2011), no favorecimento dos fatores pró-apoptóticos B ascx e caspase-9 e na supressão dos fatores de crescimento epidermal e endotelial (Minutoli *et al.*, 2013).

IX. CONCLUSÃO

A HBP é um problema de saúde à escala mundial, cujo tratamento é feito com o objetivo de aliviar as manifestações clínicas (LUTS), melhorar os sintomas e a qualidade de vida do paciente, bem como corrigir ou prevenir o desenvolvimento de condições secundárias graves resultantes das complicações relacionadas com o crescimento prostático.

Como forma de atenuar os efeitos causados por esta patologia, nos últimos anos, os fitoterápicos têm desempenhado um papel relevante na prevenção e tratamento da HBP e LUTS. Uma revisão de literatura acerca das plantas medicinais com maior impacto na prevenção e tratamento desta patologia conduziu à seleção de seis plantas: *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Curcubita pepo*, *Hypoxis rooperi* e *Scale cereale*, no entanto, os fitoterápicos mais citados são os originados a partir de extratos do *S. repens*, uma vez que são os mais frequentemente prescritos e estudados. Porém, os outros extratos são também utilizados na terapêutica da HBP/LUTS, muitas das vezes em extratos combinados.

Muitos estudos, experimentais e ensaios clínicos, mostram alguns benefícios destes agentes fitoterápicos em relação ao placebo, principalmente quando se compara fluxo máximo (Q_{máx}), número de episódios de noctúria, IPSS e QOL, no entanto as conclusões não são consistentes devido à qualidade metodológica dos ensaios, ao pequeno número de pacientes, ao tempo de seguimento, uso de instrumentos válidos de avaliação, padronização dos resultados, tipo de grupo controle, tipo de randomização, entre outras (Dedhia e McVary, 2008) sendo necessários mais estudos para confirmar os resultados até agora obtidos (Moran *et al.*, 2013).

Os dados até agora obtidos, sugerem que os fitoterápicos são bem tolerados pela maioria dos utilizadores e não estão associados, contrariamente ao que acontece com os fármacos, a efeitos adversos graves inclusive interações fitoterápico-medicamento. Apesar disso, são necessários reportes fidedignos dos efeitos adversos para melhorar a segurança do uso dos agentes fitoterápicos pelos pacientes no tratamento de HBP (Pagano *et al.*, 2014).

Em conclusão, dir-se-á que é necessário, por parte das entidades competentes, promover e incentivar a investigação nesta área, sendo extremamente pertinente que mais estudos científicos, observacionais ou epidemiológicos, possam surgir num futuro próximo, combatendo uma série de limitações presentes em estudos precedentes, por forma a demonstrar, sem dúvida, o verdadeiro valor terapêutico destes fitoterápicos e permitir melhores estratégias terapêuticas, que poderão passar pelo tratamento combinado das opções terapêuticas convencionais e alternativas (fitoterápicos), de modo a obter uma terapêutica contínua com melhores resultados no tratamento e na qualidade de vida do paciente, diminuindo a taxa de morbilidade.

X. PERSPETIVAS FUTURAS

Duas abordagens promissoras do uso de fitoterápicos no tratamento de HBP têm a ver com a formulação de combinações planta/planta, plantas/nutracêuticos e plantas/antibióticos e com a utilização de sistemas coloidais adequados para encapsular compostos lipófilos e permitir a sua libertação.

A terapia combinada palmeira-anã/antibiótico é já usada correntemente em todas as práticas urológicas na tentativa de erradicar organismos infecciosos na prostatite crónica bacteriana (Magri *et al.*, 2007), no entanto, verificou-se que a associação prulifloxacina/palmeira-anã/urtiga/quercitina/curcumina melhora a eficácia do antibiótico na prostatite bacteriana. A este resultado, não será estranho, os efeitos anti proliferativo da urtiga, anti-inflamatório da quercitina e o efeito da curcumina nas vias de transdução do sinal da curcumina.

No tratamento de HBP a utilização deste tipo de abordagem pode representar uma mais-valia na medida em que se promove uma ação sinérgica entre substâncias que têm ações diferentes sobre as diferentes causas da HBP.

O uso de microemulsões (ME) tem suscitado um grande interesse na medida em que representa um método útil para aumentar a solubilidade de fármacos em meios aquosos e, por via disso permitir, que uma substância seja administrada e libertada no organismo de forma mais eficaz e com menos efeitos adversos (Souto e Lopes, 2011).

Atashafrooz *et al.*, (2014), desenvolveram um sistema de ME composto principalmente por água, óleo de *Cucurbita pepo* e Tween 80 (agente tensioativo) e verificaram que o sistema de ME pode aumentar a solubilidade do óleo de sementes de abóbora em meio aquoso e, dessa forma aumentar a biodisponibilidade e consequente efeito deste agente fitoterápico.

A utilização deste tipo de sistemas contribui claramente para o desenvolvimento de preparações promissoras, no sentido de otimizar aspetos como biodisponibilidade e eficácia terapêutica (Souto e Lopes, 2011; Atashafrooz *et al.*, 2014).

XI. BIBLIOGRAFIA

Agbabiaka, T. B., *et al.* (2009). *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Safety : An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 32, pp. 637-47.

Allkanjari, O. e Vitalone, A. (2015). What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? *Life Sciences*, 126, pp. 42-56.

Altavilla, D., *et al.* (2011). The combination of *Serenoa repens*, selenium and lycopene is more effective than *Serenoa repens* alone to prevent hormone dependent prostatic growth. *The Journal of Urology*, 186, pp. 1524-1529.

Amory, J. K., *et al.* (2007). The Effect of 5 α -Reductase Inhibition with Dutasteride and Finasteride on Semen Parameters and Serum Hormones in Healthy Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, pp. 1659-1665.

Anim, J. T., Udo, C. and John, B. (1998). Characterisation of inflammatory cells in benign prostatic hyperplasia. *Acta histochemica*, 100, pp. 439-449.

Apu, A. P. U.-. (2008). *Doenças da Próstata - Dossier Informativo [Em linha]*. Disponível em: <http://www.apurologia.pt> [Consultado em: 01-06-2015].

Arianayagam, M., Arianayagam, R. and Rashid, P. (2011). Lower urinary tract symptoms - current management in older men. *Australian Family Physician*, 40, pp. 758-67.

Atashafrooz, Z., Dizaj, S. M. and Sadaghiani, A. S. (2014). Cucurbita pepo oil as a drug microemulsion formulation: study of phase diagram. *Nanomedicine Journal*, 1, pp. 298-301.

Averbeck, M. A., *et al.* (2010). Diagnóstico e tratamento da hiperplasia benigna da próstata. *Revista da AMRIGS*, 54, pp. 471-477.

Azimi, H., *et al.* (2012). A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products: perspective of new

pharmacological agents. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*, 11, pp. 207-221.

Bales, G. T., *et al.* (1999). Phytotherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. *Urology*, 54, pp. 86-89.

Bardan, R., *et al.* (2014). The role of prostatic inflammation biomarkers in the diagnosis of prostate diseases. *Clinical Biochemistry*, 47, pp. 909-15.

Barry, M. J., *et al.* (1997). The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *The Journal of Urology*, 157, pp. 10-15.

Berry, S. J., *et al.* (1984). The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *The Journal of Urology*, 132, pp. 474-479.

Bertaccini, A., *et al.* (2012). Observational database serenoa repens (DOSSER): overview, analysis and results. A multicentric SIUrO (Italian Society of Oncological Urology) project. *Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica/Associazione ricerche in urologia*, 84, pp. 117-122.

Bodeker, G., Van 't Klooster, C. and Weisbord, E. (2014). *Prunus africana* (Hook. f.) Kalkman: The Overexploitation of a Medicinal Plant Species and Its Legal Context. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20, pp. 810-822.

Bonvissuto, G., *et al.* (2011). Effect of *Serenoa repens*, lycopene, and selenium on proinflammatory phenotype activation: an in vitro and in vivo comparison study. *Urology*, 77, pp. 248. e9-248. e16.

Bosch, J. R., *et al.* (1995). Natural history of benign prostatic hyperplasia: appropriate case definition and estimation of its prevalence in the community. *Urology*, 46, pp. 34-40.

- Briganti, A., *et al.* (2009). Benign Prostatic Hyperplasia and Its Aetiologies. *European Urology Supplements*, 8, pp. 865-871.
- Carneiro, R. e Santos, C. (2002). Análise de custos da terapêutica da hiperplasia benigna da próstata. *Acta Urológica Portuguesa*, 19, pp. 31-39.
- Chevallier, A. (1997). *Enciclopedia de plantas medicinales*. Acento Editorial.
- Chrubasik, J. E., *et al.* (2007). A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *Urticae radix*. *Phytomedicine*, 14, pp. 568-579.
- Coulson, S., *et al.* (2013). A phase II randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of ProstateEZE Max: a herbal medicine preparation for the management of symptoms of benign prostatic hypertrophy. *Complementary Therapies in Medicine*, 21, pp. 172-9.
- De Carvalho, J. F., *et al.* (2001). Prostatic benign hyperplasia. *Acta Médica Portuguesa*, 14, pp. 171-87.
- De La Taille, A. (2013). Therapeutic approach: the importance of controlling prostatic inflammation. *European Urology Supplements*, 12, pp. 116-122.
- De Marzo, A. M., *et al.* (2007). Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7, pp. 256-269.
- De Nunzio, C., *et al.* (2012). The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *European Urology*, 61, pp. 560-570.
- Dedhia, R. C. and Mcvary, K. T. (2008). Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 179, pp. 2119-25.
- Di Silverio, F., *et al.* (1992). Evidence that *Serenoa repens* extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients. *European Urology*, 21, pp. 309-314.
- Di Silverio, F., *et al.* (1993). Plant extracts in BPH. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*, 45, pp. 143-149.

- Di Silverio, F., *et al.* (2003). Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *European Urology*, 43, pp. 164-175.
- Disantostefano, R. L., Biddle, A. K. and Lavelle, J. P. (2006). An evaluation of the economic costs and patient-related consequences of treatments for benign prostatic hyperplasia. *BJU International*, 97, pp. 1007-1016.
- Dreikorn, K. (2002). The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *World Journal of Urology*, 19, pp. 426-35.
- Dreikorn, K., *et al.* (1989). Conservative nonhormonal treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. *New Developments in Biosciences*, 5, pp. 109-131.
- Drewes, S. E., *et al.* (2008). Hypoxis hemerocallidea - Not merely a cure for benign prostate hyperplasia. *Journal of Ethnopharmacology*, 119, pp. 593-598.
- Emhf (2005). The Vienna declaration on the health of men and boys in Europe. *Journal of Men's Health and Gender*, 2, pp. 446-447.
- Fitzpatrick, J. M. (2006). The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU International*, 97, pp. 3-6.
- Fonseca, J. F. (2010). Urologia em Medicina Familiar. HBP – Sintomas e impacto na qualidade de vida. *Associação Portuguesa de Urologia*.
- Fullhase, C., *et al.* (2013). Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *European Urology*, 64, pp. 228-43.
- Gandaglia, G., *et al.* (2013). The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU International*, 112, pp. 432-41.
- Garg, G., *et al.* (2006). Management of Benign Prostate Hyperplasia: An Overview of ALPHA-Adrenergic Antagonist. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29, pp. 1554-1558.

- Geavlete, P., Multescu, R. and Geavlete, B. (2011). Serenoa repens extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Therapeutic Advances in Urology*, 3, pp. 193-198.
- Gerber, G. S. (2000). Saw palmetto for the treatment of men with lower urinary tract symptoms. *The Journal of Urology*, 163, pp. 1408-12.
- Ghorbanibirgani, A., Khalili, A. and Zamani, L. (2013). The efficacy of stinging nettle (*Urtica dioica*) in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized double-blind study in 100 patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15, pp. 9-10.
- Gilbert Jr, T. D., Davis, E. A. and Ollendorf, D. A. (2006). An examination of treatment patterns and costs of care among patients with benign prostatic hyperplasia. *The American Journal of Managed Care*, 12, pp. S99-S110.
- Goluboff, E. and Olsson, C. (1994). Urologists on a tightrope: coping with a changing economy. *The Journal of Urology*, 151, pp. 1-4.
- Guess, H., *et al.* (1990). Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 17, pp. 241-246.
- Gupta, A., *et al.* (2006). Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of Air Force veterans. *Urology*, 68, pp. 1198-1205.
- Heidenreich, A., *et al.* (2014). EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *European Urology*, 65, pp. 124-37.
- Holton K, P. J., Shannon J, Lapidus J, Shikany J, Bauer D, Marshall L. (2013). *Higher dietary intakes of vitamin C and some carotenoids are associated with reduced progression of lower urinary tract symptoms in elderly men: The MrOS study* [Em linha]. Presented at the Annual Meeting of the American Urological Association, San Diego, CA 2013. Disponível em: https://www.auanet.org/university/abstract_detail.cfm?id=1736&meetingID=13SAN [Consultado em: 26/06/2015].

- Izzo, A. A. (2012). Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Medical Principles and Practice*, 21, pp. 404-428.
- Jin, B., *et al.* (1999). Ethnicity and Migration as Determinants of Human Prostate Size 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, pp. 3613-3619.
- Joseph, M. A., *et al.* (2003). Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. *American Journal of Epidemiology*, 157, pp. 906-914.
- Joshi, B. C., Mukhija, M. and Kalia, A. N. (2014). Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *International Journal of Green Pharmacy*, 8, pp. 201.
- Kadu, C. A., *et al.* (2012). Bioactive constituents in *Prunus africana*: geographical variation throughout Africa and associations with environmental and genetic parameters. *Phytochemistry*, 83, pp. 70-78.
- Kirby, R. S., Kirby, M. and Fitzpatrick, J. M. (2010). Benign prostatic hyperplasia: counting the cost of its management. *BJU International*, 105, pp. 901-902.
- Koch, E. (2001). Extracts from fruits of saw palmetto (*Sabal serrulata*) and roots of stinging nettle (*Urtica dioica*): viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms. *Planta Medica*, 67, pp. 489-500.
- Kok, E. T., *et al.* (2009). Risk Factors for Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in a Community Based Population of Healthy Aging Men: The Krimpen Study. *The Journal of Urology*, 181, pp. 710-716.
- Kristal, A. R., *et al.* (2008). Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *American Journal of Epidemiology*, 167, pp. 925-934.
- Kumar, R., *et al.* (2012). Selective estrogen receptor modulators regulate stromal proliferation in human benign prostatic hyperplasia by multiple beneficial mechanisms action of two new agents. *Investigational New Drugs*, 30, pp. 582-593.

Kumar, V., Abbas, A. K. and Aster, J. C. (2013). *Robbins Patologia Básica*. Elsevier Health Sciences Brazil.

Kyprianou, N. and Isaacs, J. T. (1989). “Thymineless” death in androgen-independent prostatic cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 165, pp. 73-81.

Lee, K. L. and Peehl, D. M. (2004). Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 172, pp. 1784-1791.

Lepor, H. and Tang, R. (1993). The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate*, 22, pp. 301-307.

Lepor, H., *et al.* (1993). Alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human prostate. *The Journal of Urology*, 149, pp. 640-642.

Lim, T. (2012). Cucurbita pepo. *Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants*. Springer, pp. 281-294.

Lowe, F. C. and Ku, J. C. (1996). Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology*, 48, pp. 12-20.

Maccagnano, C., *et al.* (2006). A critical analysis of Permixon™ in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *European Urology Supplements*, 5, pp. 430-440.

Macdonald, R., *et al.* (2012). Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU International*, 109, pp. 1756-61.

Madersbacher, S., *et al.* (2007). Medical Management of BPH: Role of Plant Extracts. *EAU-EBU Update Series*, 5, pp. 197-205.

Madersbacher, S., *et al.* (1999). The international prostate symptom score in both sexes: A urodynamics-based comparison. *Neurourology and Urodynamics*, 18, pp. 173-182.

- Magri, V., *et al.* (2007). Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 29, pp. 549-556.
- Mantovani, F. (2010). *Serenoa repens* in benign prostatic hypertrophy: analysis of 2 Italian studies. *Minerva urologica e nefrologica= The Italian journal of urology and nephrology*, 62, pp. 335-340.
- Marberger, M. (2013). Medical management of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic enlargement. *Advances in Therapy*, 30, pp. 309-19.
- Martikainen, P., Kyprianou, N. and Isaacs, J. (1990). Effect of transforming growth factor-beta 1 on proliferation and death of rat prostatic cells. *Endocrinology*, 127, pp. 2963-2968.
- Marwick, C. (1995). Growing use of medicinal botanicals forces assessment by drug regulators. *JAMA*, 273, pp. 607-609.
- Maserejian, N. N., *et al.* (2011). Dietary, but not supplemental, intakes of carotenoids and vitamin C are associated with decreased odds of lower urinary tract symptoms in men. *The Journal of Nutrition*, 141, pp. 267-273.
- McConnell, J. D., *et al.* (2003). The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *New England Journal of Medicine*, 349, pp. 2387-2398.
- Mcguire, E. (1987). Detrusor response to obstruction. *Department of Health and Human Services, Rockville, MD*, 221.
- Mcnaughton-Collins, M. and Barry, M. J. (2005). Managing patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *The American Journal of Medicine*, 118, pp. 1331-1339.
- Mcneal, J. E. (1978). Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Investigative Urology*, 15, pp. 340-345.

- McNeill, S. A., Leung, S. K. W. and Bishop, M. (2010). Problema: malattie prostatiche (infezione, ipertrofia benigna e cancro della prostata). *Andrologia clinica*. Springer, pp. 213-224.
- Mcvary, K. T., *et al.* (2007). Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 177, pp. 1401-1407.
- Meigs, J. B., *et al.* (2001). Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54, pp. 935-944.
- Melo, E., *et al.* (2002). Evaluating the efficiency of a combination of Pygeum africanum and stinging nettle (*Urtica dioica*) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *International Braz J Urol : Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, 28, pp. 418-425.
- Minutoli, L., *et al.* (2013). Serenoa Repens, lycopene and selenium: a triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia. *Current Medicinal Chemistry*, 20, pp. 1306-1312.
- Monteiro, L. M. A. 2010. Urologia na Medicina Familiar Terapêutica Médica da HBP. Associação Portuguesa de Urologia.
- Moore, K. L. and Dalley, A. F. (1999). *Clinically oriented anatomy*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Moran, E., *et al.* (2013). [Phytotherapy in urology. Current scientific evidence of its application in benign prostatic hyperplasia and prostate adenocarcinoma]. *Actas Urologicas Espanolas*, 37, pp. 114-9.
- Moyad, M. A. (2014). *Complementary & Alternative Medicine for Prostate and Urologic Health*. Springer.

- Muller, R. L., *et al.* (2013). Obesity is associated with increased prostate growth and attenuated prostate volume reduction by dutasteride. *European Urology*, 63, pp. 1115-1121.
- Nardoza Júnior, A., Zerati Filho, M. and Reis, R. (2010). *Urologia fundamental*. São Paulo: PlanMark, pp.
- Nickel, J., *et al.* (1999). Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU International*, 84, pp. 976-981.
- Pagano, E., *et al.* (2014). Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytotherapy Research*, 28, pp. 949-955.
- Pandey, M. e Gupta, S. (2009). Green tea and prostate cancer: from bench to clinic. *Frontiers in Bioscience (Elite Ed)*, 1, pp. 13-25.
- Parsons, J. (2011). Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Current Opinion in Urology*, 21, pp. 1-4.
- Parsons, J. K. (2007). Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *The Journal of Urology*, 178, pp. 395-401.
- Parsons, J. K. (2010). Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Current bladder dysfunction reports*, 5, pp. 212-218.
- Parsons, J. K., Bergstrom, J. and Barrett-Connor, E. (2008). Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men. *BJU International*, 101, pp. 313-318.
- Parsons, J. K. and Im, R. (2009). Alcohol consumption is associated with a decreased risk of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 182, pp. 1463-1468.
- Parsons, J. K. and Kashefi, C. (2008). Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *European Urology*, 53, pp. 1228-1235.

- Parsons, J. K., *et al.* (2011). Obesity increases and physical activity decreases lower urinary tract symptom risk in older men: the Osteoporotic Fractures in Men study. *European Urology*, 60, pp. 1173-1180.
- Parsons, J. K., *et al.* (2010). Prospective Study of Serum Dihydrotestosterone and Subsequent Risk of Benign Prostatic Hyperplasia in Community Dwelling Men: The Rancho Bernardo Study. *The Journal of Urology*, 184, pp. 1040-1044.
- Parsons, J. K., *et al.* (2013). Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *The Journal of Urology*, 189, pp. S102-S106.
- Parsons, J. K., *et al.* (2012). Finasteride reduces the risk of incident clinical benign prostatic hyperplasia. *European Urology*, 62, pp. 234-241.
- Partin, A., *et al.* (1994). Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology*, 44, pp. 646-650.
- Patel, N. D. e Parsons, J. K. (2014). Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*, 30, pp. 170.
- Pearson, J. D., *et al.* (2003). Familial aggregation of bothersome benign prostatic hyperplasia symptoms. *Urology*, 61, pp. 781-785.
- Peters, C. A. e Walsh, P. C. (1987). The effect of nafarelin acetate, a luteinizing-hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*, 317, pp. 599-604.
- Ribal, M. J. (2013). The Link Between Benign Prostatic Hyperplasia and Inflammation. *European Urology Supplements*, 12, pp. 103-109.
- Roehrborn, C. (2008). Pathology of benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Impotence Research*, 20, pp. S11-S18.

- Roehrborn, C. G. and Schwinn, D. A. (2004). α 1-Adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 171, pp. 1029-1035.
- Rohrmann, S., *et al.* (2005). Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate*, 62, pp. 27-33.
- Rohrmann, S., *et al.* (2006). Concordance rates and modifiable risk factors for lower urinary tract symptoms in twins. *Epidemiology*, 17, pp. 419-427.
- Rolo, F. (2008). *100 Perguntas Sobre Hiperplasia Benigna da Próstata* [Em linha]. Associação Portuguesa de Urologia. Disponível em: <http://www.apurologia.pt> [Consultado em: 26/06/2015].
- Safarinejad, M. R. (2005). Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 5, pp. 1-11.
- Santos, A., *et al.* (2007). Avaliação de práticas e conhecimentos dos homens relativamente a doença prostática, em Portugal. *Acta Urológica*, 24, pp. 25-32.
- Sarma, A. V., *et al.* (2009). Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms - what do we know? *The Journal of Urology*, 182, pp. S32-S37.
- Sarma, A. V., *et al.* (2012). Diabetes treatment and progression of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling black and white men. *Urology*, 79, pp. 102-108.
- Sauver, J. L. S., *et al.* (2006). Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *American Journal of Epidemiology*, 164, pp. 760-768.
- Sciarra, A., *et al.* (2007). Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *European Urology*, 52, pp. 964-72.

Scott, G. e Springfield, E. (2004a). Pharmaceutical monographs for 60 South African plant species used as traditional medicines. *South African National Biodiversity Institute (SANBI) from <http://www.plantzafrica.com/medmonographs>*.

Scott, G. e Springfield, E. 2004b. Pharmaceutical monographs for 60 South African plant species used as traditional medicines. South African National Biodiversity Institute (SANBI).

Soni, A., *et al.* (2012). Association of androgen receptor, prostate-specific antigen, and CYP19 gene polymorphisms with prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia in a north Indian population. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 16, pp. 835-840.

Souto, E. B. e Lopes, C. M. (2011). *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Edições Universidade Fernando Pessoa.

Srougi, M., *et al.* (2008). Doenças da próstata. *Revista de Medicina*, 87, pp. 166-177.

Sutcliffe, S., *et al.* (2005). Sexually transmitted infections, prostatitis, ejaculation frequency, and the odds of lower urinary tract symptoms. *American Journal of Epidemiology*, 162, pp. 898-906.

Sutcliffe, S., *et al.* (2007). Viral infections and lower urinary tract symptoms in the third national health and nutrition examination survey. *The Journal of Urology*, 178, pp. 2181-2185.

Taboga, S. R., Vilamaior, P. S. L. and Góes, R. M. (2009). Modulação androgênica e estrogênica na próstata: uma abordagem em modelos experimentais de roedores com enfoque na biologia estrutural. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53, pp. 946-955.

Tantiwong, A., *et al.* (2002). Benign prostatic hyperplasia in elderly Thai men in an urban community: the prevalence, natural history and health related behavior. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet*, 85, pp. 356-360.

- Tavani, A., *et al.* (2006). Intake of selected micronutrients and the risk of surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case-control study from Italy. *European Urology*, 50, pp. 549-554.
- U.S. Census Bureau, S. D. (2003). *US Census Population Projections* [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://www.census.gov/population/projections/nation/> [**Consultado em:** 01/06/2015].
- Ückert, S., *et al.* (2001). Phosphodiesterase isoenzymes as pharmacological targets in the treatment of male erectile dysfunction. *World Journal of Urology*, 19, pp. 14-22.
- Usda, N. (2015). *The PLANTS Database - USA National Plant Data Team* [**Em linha**]. **Disponível em:** <http://plants.usda.gov> [**Consultado em:** 12 March 2015].
- Ventura, S., *et al.* (2011). Novel drug targets for the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH). *British Journal of Pharmacology*, 163, pp. 891-907.
- Wei, J. T., Calhoun, E. and Jacobsen, S. J. (2005). Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 173, pp. 1256-1261.
- Who, W. H. O.-. (1999). *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants* World Health Organization.
- Wilson, J. D. and Roehrborn, C. (1999). Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, pp. 4324-31.
- Wilt, T. J., *et al.* (2000). Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutrition*, 3, pp. 459-72.
- Xu, J., Qian, W. e Song, J. (2008). [A comparative study on different doses of cernilton for preventing the clinical progression of benign prostatic hyperplasia]. *Zhonghua nan ke xue= National journal of andrology*, 14, pp. 533-537.