

Doc Δ cervo: 70371
R13839729105
02105105 - BCS

FRANCISCO SALVIO CAVALCANTE PINTO

**ESTUDO COMPARATIVO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS INDUZIDAS
POR HIPERPLASIA FIBROADENOMATOSA DA PRÓSTATA VERSUS
ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO EM HUMANOS**

Tese apresentada ao Curso de Mestrado em Cirurgia do Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Mestre em Cirurgia

Área de Concentração: Bases da Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos

FC-00002613-8

Fortaleza
1996



TESE
616.65
P6728e
1996

0211940
R509043

UFCE	BIBLIOTECA CENTRAL
Nº:	509043
	21/08/96

*J. Neoplasias Prostáticas
J. Título*

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

P659e Pinto, Francisco Salvio Cavalcante
Estudo comparativo das alterações metabólicas induzidas por hiperplasia fibroadenomatosa da próstata *versus* adenocarcinoma prostático em humanos/ Francisco Salvio Cavalcante Pinto. — Fortaleza, 1996.
128 p.
Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará.
Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde.
1. Neoplasias prostáticas I. Título

CDD 616. 65

Esta dissertação foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Cirurgia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca Central da referida Universidade.

A citação de qualquer trecho desta dissertação é permitida, desde que seja feita de conformidade com as normas da ética científica

Francisco Salvio Cavalcante Pinto

Dissertação aprovada em 20/03/96

Prof. Dr. Haroldo Gondim Juaçaba

Departamento de Cirurgia - UFC

Prof. Dr. José Edson Pontes

Wayne State University - Detroit, E.U.A.

Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos

Orientador da Dissertação

A meus pais:

Plinio Ramos Pinto

Laurelice Cavalcante Pinto

Meus Irmãos:

Angélica

Manoel

Hortência

Orquídea

À Leyla, amiga e incentivadora
constante e aos queridos filhos

Plinio e Pedro Jorge

Àqueles a quem devemos uma grande parcela de nossa
formação cirúrgica e científica:

Dr. Paulo Ernesto Montenegro Cavalcante

Santa Casa da Misericórdia de Fortaleza

Fortaleza - 1980

Prof. Dr. Fernando de Campelo Gentil

Hospital A. C. Camargo

São Paulo - 1985

Prof. Dr. Keiichi Maruyama

National Cancer Center Hospital

Japão - 1988

Prof. Dr. Willet F. Whitmore Jr.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

New York, E.U.A. - 1989

AGRADECIMENTOS

Ao orientador deste trabalho, Prof. Dr. **Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos**, pelos ensinamentos e disponibilidade para as discussões, que certamente contribuíram para nossa formação científica.

Ao Prof. Dr. **José Edson Pontes**, Diretor do Departamento de Urologia da Wayne State University School of Medicine, Detroit-MI, E.U.A., que gentilmente aceitou o convite para participar da banca examinadora e sobretudo pelas sugestões na elaboração final desta tese.

Ao Prof. Dr. **Haroldo Gondim Juaçaba**, orientador constante na formação científica da graduação e pós-graduação da nossa faculdade, por ter aceito participar da banca examinadora deste trabalho.

Aos Profs. Drs. **Manoel Odorico de Moraes Filho** e **Maria Elisabeth Amaral de Moraes**, do Departamento de Farmacologia, pelo incentivo e por terem aberto seus laboratórios, possibilitando a realização de nossa pesquisa.

Ao Dr. **Ary da Silva Ramalho**, pela sua amizade, apoio e incentivo em Urologia.

Aos companheiros do **Serviço de Urologia do Hospital Geral de Fortaleza**, pela amizade, incentivo, e apoio na elaboração deste trabalho.

Aos Médicos do **Serviço de Urologia da Santa Casa da Misericórdia de Fortaleza**, pela valiosa colaboração na obtenção do tecido prostático para estudo.

Ao Sr. **Aluisio Furtado Bezerra**, pela eficiente revisão ortográfica.

À bibliotecária **Norma Linhares**, pelo apoio na normatização bibliográfica desta tese.

Aos bolsistas **Claudio Cortez dos Santos** e **Ricardo Salvino Braga**, que com dedicação foram indispensáveis na execução dos experimentos.

À secretária da pós-graduação **Luciene Vieira de Oliveira**, sempre disponível para atender às nossas solicitações.

A **White Martins Gases Industriais do Nordeste S.A. Filial Fortaleza**, pelo fornecimento do nitrogênio líquido para realização desta tese.

A **Tipografia Minerva**, pelo planejamento gráfico, diagramação e capa deste estudo.

E, finalmente, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, participaram da elaboração deste trabalho, gostaria de expressar o meu mais profundo agradecimento.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS	33
LISTA DE FIGURAS	40
LISTA DE ABREVIATURAS	41
RESUMO	42
ABSTRACT	43
1. INTRODUÇÃO	1
Anatomia da Próstata	3
Fisiologia	5
Hiperplasia benigna da próstata	7
Adenocarcinoma da próstata	10
Manipulação hormonal dos tumores da próstata	12
Regulação hormonal do tecido prostático	13
Terapêutica	15
Metabolismo das células tumorais	20
Objetivo do estudo	25
2. MATERIAIS	27
2.1. Soluções reagentes	27
2.2. Bioquímicos e enzimas	27

2.3. Aparelhagem	28
2.4. Diversos	29
3. MÉTODOS	30
3.1. Seleção de pacientes	30
3.2. Delineamento do estudo	30
3.3. Técnica dos procedimentos cirúrgicos	31
3.4. Coleta de sangue e tecido prostático	32
3.5. Preparação do sangue e do tecido prostático	32
3.6. Determinação dos metabólitos	33
3.6.1. Determinação do piruvato e acetoacetato	34
3.6.2. Determinação do lactato	35
3.6.3. Determinação do 3-hidroxiacetato	36
3.6.4. Determinação da glicose	38
3.6.5. Determinação da adenosina 5-trifosfato e glicose-6-fosfato	39
3.6.6. Determinação do glutamato	40
3.7. Cálculo dos metabólitos no sangue e próstata	41
3.8. Análise estatística	42
4. RESULTADOS	43
4.1. Alterações na concentração de metabólitos no sangue e tecido prostático de pacientes portadores de adenoma e adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta <i>versus</i> prostatectomia fechada	43
5. DISCUSSÃO	73
4.1.1. Alterações na concentração de metabólitos no sangue de pacientes portadores de adenoma submetidos a prostatectomia aberta <i>versus</i> prostatectomia fechada	43

4.1.2. Alterações na concentração de metabólitos no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma submetidos a prostatectomia aberta <i>versus</i> prostatectomia fechada	47
4.1.3. Alterações na concentração de metabólitos no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta <i>versus</i> prostatectomia fechada	53
5. CONCLUSÕES	
4.1.4. Alterações na concentração de metabólitos no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta <i>versus</i> prostatectomia fechada	57
4.2. Alterações na concentração de metabólitos no sangue e tecido prostático de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> adenocarcinoma da próstata	65
4.2.1. Alterações na concentração de metabólitos no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> adenocarcinoma prostáticos	65
4.2.2. Alterações na concentração de metabólito no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> adenocarcinoma da próstata	70
5. DISCUSSÃO	78
5.1. Ressecção transuretral ou prostatectomia aberta	78
5.2. Concentrações de piruvato no sangue e próstata	80
5.3. Concentrações de lactato no sangue e próstata	81

5.4. Concentrações de glicose-6-fosfato no tecido prostático	82
5.5. Concentrações de glicose no sangue e próstata	83
5.6. Concentrações de glutamato no sangue e próstata	84
5.7. Concentrações de ATP na próstata	85
5.8. Concentrações dos corpos cetônicos no sangue e próstata	86
5.9. Relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no sangue e próstata	87
6. CONCLUSÕES	90
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

LISTA DE TABELAS

Página

TABELA 01 - Alterações na concentração de metabólitos no sangue e tecido prostático de pacientes submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada

64

TABELA 02 - Alterações na concentração de metabólitos no sangue e tecido prostático entre pacientes portadores de adenoma e pacientes portadores de adenocarcinoma

77

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Representação gráfica das alterações na concentração de piruvato no sangue de pacientes portadores de adenoma 43
- FIGURA 2** - Representação gráfica das alterações na concentração de lactato no sangue de pacientes portadores de adenoma 44
- FIGURA 3** - Representação gráfica das alterações na concentração de glutamato no sangue de pacientes portadores de adenoma 44
- FIGURA 4** - Representação gráfica das alterações na concentração de glicose sangue de pacientes portadores de adenoma 45
- FIGURA 5** - Representação gráfica das alterações na concentração de acetoacetato no sangue de pacientes portadores de adenoma 45
- FIGURA 6** - Representação gráfica das alterações na concentração de 3-hidroxiacetato no sangue de pacientes portadores de adenoma 46
- FIGURA 7** - Representação gráfica das alterações na concentração dos corpos cetônicos no sangue de pacientes portadores de adenoma 46
- FIGURA 8** - Representação gráfica das alterações na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no sangue de pacientes portadores de adenoma 47
- FIGURA 9** - Representação gráfica das alterações na concentração de piruvato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma 48

FIGURA 10 - Representação gráfica das alterações na concentração de lactato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma	48
FIGURA 11 - Representação gráfica das alterações na concentração de glutamato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma	49
FIGURA 12 - Representação gráfica das alterações na concentração de glicose-6-fosfato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma	49
FIGURA 13 - Representação gráfica das alterações na concentração de glicose no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma	50
FIGURA 14 - Representação gráfica das alterações na concentração de acetoacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma	50
FIGURA 15 - Representação gráfica das alterações na concentração de 3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma	51
FIGURA 16 - Representação gráfica das alterações na concentração dos corpos cetônicos no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma	51
FIGURA 17 - Representação gráfica das alterações na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma	52
FIGURA 18 - Representação gráfica das alterações na concentração de ATP no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma	52
FIGURA 19 - Representação gráfica das alterações na concentração de piruvato no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma	53

FIGURA 20 - Representação gráfica das alterações na concentração de lactato no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma	54
FIGURA 21 - Representação gráfica das alterações na concentração de glutamato no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma	54
FIGURA 22 - Representação gráfica das alterações na concentração de glicose no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma	55
FIGURA 23 - Representação gráfica das alterações na concentração de acetoacetato no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma	55
FIGURA 24 - Representação gráfica das alterações na concentração de 3-hidroxiacetato no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma	56
FIGURA 25 - Representação gráfica das alterações na concentração dos corpos cetônicos no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma	56
FIGURA 26 - Representação gráfica das alterações na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma	57
FIGURA 27 - Representação gráfica das alterações na concentração de piruvato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	58
FIGURA 28 - Representação gráfica das alterações na concentração de lactato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	58
FIGURA 29 - Representação gráfica das alterações na concentração de glutamato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	59

FIGURA 30 - Representação gráfica das alterações na concentração de glicose-6-fosfato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	60
FIGURA 31 - Representação gráfica das alterações na concentração de glicose no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	60
FIGURA 32 - Representação gráfica das alterações na concentração de acetoacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	61
FIGURA 33 - Representação gráfica das alterações na concentração de 3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	61
FIGURA 34 - Representação gráfica das alterações na concentração dos corpos cetônicos no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	62
FIGURA 35 - Representação gráfica das alterações na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	62
FIGURA 36 - Representação gráfica das alterações na concentração de ATP no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma	63
FIGURA 37 - Representação gráfica das alterações na concentração de piruvato no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	65
FIGURA 38 - Representação gráfica das alterações na concentração de lactato no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	66
FIGURA 39 - Representação gráfica das alterações na concentração de glutamato no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	66

FIGURA 40 - Representação gráfica das alterações na concentração de glicose no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	67
FIGURA 41 - Representação gráfica das alterações na concentração de acetoacetato no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	67
FIGURA 42 - Representação gráfica das alterações na concentração de 3-hidroxiacetato no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	68
FIGURA 43 - Representação gráfica das alterações na concentração dos corpos cetônicos no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	68
FIGURA 44 - Representação gráfica das alterações na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	69
FIGURA 45 - Representação gráfica das alterações na relação piruvato/lactato no sangue de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	70
FIGURA 46 - Representação gráfica das alterações na concentração de piruvato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	70
FIGURA 47 - Representação gráfica das alterações na concentração de lactato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	71
FIGURA 48 - Representação gráfica das alterações na concentração de glutamato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma <i>versus</i> pacientes portadores de adenocarcinoma	71

- FIGURA 49** - Representação gráfica das alterações na concentração de glicose-6-fosfato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* pacientes portadores de adenocarcinoma 72
- FIGURA 50** - Representação gráfica das alterações na concentração de glicose no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* pacientes portadores de adenocarcinoma 72
- FIGURA 51** - Representação gráfica das alterações na concentração de acetoacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* pacientes portadores de adenocarcinoma 73
- FIGURA 52** - Representação gráfica das alterações na concentração de 3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* pacientes portadores de adenocarcinoma 73
- FIGURA 53** - Representação gráfica das alterações na concentração dos corpos cetônicos no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* pacientes portadores de adenocarcinoma 74
- FIGURA 54** - Representação gráfica das alterações na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* pacientes portadores de adenocarcinoma 75
- FIGURA 55** - Representação gráfica das alterações na relação piruvato/lactato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* pacientes portadores de adenocarcinoma 76
- FIGURA 56** - Representação gráfica das alterações na concentração de ATP no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* pacientes portadores de adenocarcinoma 76

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	- Trifosfato de adenosina
BAC	- Bloqueio androgênico completo
C	- Controle
DDO	- Diferença de Densidade Óptica
DHT	- Dihidrotestosterona
EDTA	- Ácido Etilenodiaminotetraacético
EPM	- Erro Padrão da Média
E.V	- Endovenoso
G ₆ PD	- Glicose-6-fosfato Desidrogenase
GH	- Hormônio do Crescimento
g	- Grama
h	- Hora
H ⁺	- Ion Hidrogênio
HBD	- 3-Hidroxi-butirato Desidrogenase
HBP	- Hiperplasia Benigna da Próstata
K	- Constante de Equilíbrio
Kg	- Quilograma
LDH	- Lactato Desidrogenase
LH	- Hormônio Luteinizante
LHRH	- Hormônio liberador do Hormônio Luteinizante
ml	- Mililitro
mg	- Miligrama
M	- Molar
mM	- Milimolar
NAD ⁺	- Forma oxidada de nicotinamida adenina dinucleotídio

- NADH - Forma reduzida de nicotinamida adenina dinucleotídeo
- NADPH - Forma reduzida de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
- NADP⁺ - Forma oxidada de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
- nm - Nanômetro
- mol - Micromol
- PSA - Antígeno Prostático Específico
- RTUP - Ressecção Transuretral da Próstata
- USTR - Ultrasonografia Transretal

RESUMO

ESTUDO COMPARATIVO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS INDUZIDAS POR HIPERPLASIA FIBROADENOMATOSA DA PRÓSTATA VERSUS ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO EM HUMANOS

Estudos recentes em metabolismo de tumores humanos têm sido realizados e, verificou-se que há necessidade de maiores informações sobre a utilização de metabólitos por células tumorais *in vivo*, por diversos tipos de neoplasias no homem. No presente trabalho, algumas alterações metabólicas, ocorridas *in vivo* no tecido prostático hiperplásico e no sangue de pacientes portadores de hiperplasia fibroadenomatosa da próstata submetidos a ressecção transuretral da próstata e a prostatectomia transvesical (19 pacientes), foram comparadas com àquelas ocorridas no tecido prostático neoplásico e sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma prostático submetidos a ressecção transuretral da próstata e prostatectomia radical (16 pacientes). Foram dosados piruvato, lactato, glutamato, glicose-6-fosfato, glicose, acetoacetato, 3-hidroxiacetato, os corpos cetônicos e ATP, e calculada a relação acetoacetato/3-hidroxiacetato que é um indicador indireto de estado redox mitocondrial do tecido estudado.

Os pacientes doaram 2 ml de sangue e aproximadamente 1 grama de tecido prostático durante o ato operatório. A amostra sangüínea foi imediatamente desproteïnizada com ácido perclórico a 10% e em seguida mantida em gelo para futura transformação em extrato neutro, para então ser submetida a dosagem enzimática. O tecido prostático foi imediatamente prensado e congelado em nitrogênio líquido, com o objetivo de parar com todas as reações em andamento, e transformado em extrato neutro, de onde os metabólitos foram dosados por método enzimático utilizando espectrofotometria na faixa ultravioleta (340 nm).

A técnica cirúrgica utilizada para obtenção do tecido prostático não influenciou na concentração dos metabólitos estudados.

Não houve diferenças significativas nas concentrações sanguíneas ou tecidual de piruvato, lactato, glutamato, glicose-6-fosfato, glicose, ATP, acetoacetato, 3-hidroxiacetato e dos corpos cetônicos em pacientes com hiperplasia fibroadenomatosa da próstata quando comparadas às encontradas em pacientes com adenocarcinoma prostático.

Por outro lado, a relação acetoacetato/3-hidroxiacetato, encontrou-se significativamente mais elevada no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma do que aquela encontrada no tecido prostático de pacientes portadores de hiperplasia fibroadenomatosa, sugerindo haver um estado redox mais elevado no tecido tumoral maligno destes pacientes, refletindo maior demanda energética e mais respiração celular por células malignas quando comparadas ao tecido hiperplasiado. Esta relação apresentou-se também mais elevada no sangue de pacientes com câncer (> 10 vezes) podendo vir a significar um novo teste sangüíneo para diferenciar pacientes com adenoma daqueles com carcinoma prostático.

ABSTRACT

COMPARATIVE STUDY ON BLOOD AND TISSUE CONCENTRATION OF METABOLITES INDUCED BY PROSTATIC FIBROADENOMATOUS HYPERPLASIA VERSUS PROSTATIC ADENOCARCINOMA IN HUMANS

There is a lack of information on the utilization of metabolites by various human malignant tumors *in vivo*.

In this present work blood and prostatic tissue concentrations of pyruvate, lactate, glutamate, glucose-6-phosphate, glucose, acetoacetate, 3-hydroxybutyrate, ketone bodies, and the acetoacetate/3-hydroxybutyrate ratio which is an indicator of the mitochondrial redox state, were measured *in vivo* in 19 patients with prostatic adenoma and compared to those concentrations obtained in 16 patients with prostatic adenocarcinoma. Two milliliters of blood and approximately one gram of prostatic tissue were sampled from patients who underwent either open and transurethral prostatectomy. Blood samples were deproteinized with 10% perchloric acid and tissue samples were freeze-clamped with liquid nitrogen and then neutralized and assayed by enzymatic methods.

There were no differences in blood or tissue concentrations of metabolites when the procedure was either open prostatectomy or transurethral prostatectomy.

However, the acetoacetate/3-hydroxybutyrate ratio was significantly elevated in the prostatic tissue of patients with adenocarcinoma as compared to those with adenoma suggesting a higher redox mitochondrial state in malignant tumors as compared to hyperplastic benign tumors. The elevation of this ratio also occurred in the blood of cancer patients (more than 10 times) and may raise the possibility of using it as a blood test to differentiate patients with adenoma from those with adenocarcinoma of the prostate gland.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador deste trabalho, Prof. Dr. **Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos**, pelos ensinamentos e disponibilidade para as discussões, que certamente contribuíram para nossa formação científica.

Ao Prof. Dr. **José Edson Pontes**, Diretor do Departamento de Urologia da Wayne State University School of Medicine, Detroit-MI, E.U.A., que gentilmente aceitou o convite para participar da banca examinadora e sobretudo pelas sugestões na elaboração final desta tese.

Ao Prof. Dr. **Haroldo Gondim Juaçaba**, orientador constante na formação científica da graduação e pós-graduação da nossa faculdade, por ter aceito participar da banca examinadora deste trabalho.

Aos Profs. Drs. **Manoel Odorico de Moraes Filho** e **Maria Elisabeth Amaral de Moraes**, do Departamento de Farmacologia, pelo incentivo e por terem aberto seus laboratórios, possibilitando a realização de nossa pesquisa.

Ao Dr. **Ary da Silva Ramalho**, pela sua amizade, apoio e incentivo em Urologia.

Aos companheiros do **Serviço de Urologia do Hospital Geral de Fortaleza**, pela amizade, incentivo, e apoio na elaboração deste trabalho.

Aos Médicos do **Serviço de Urologia da Santa Casa da Misericórdia de Fortaleza**, pela valiosa colaboração na obtenção do tecido prostático para estudo.

Ao Sr. **Aluisio Furtado Bezerra**, pela eficiente revisão ortográfica.

À bibliotecária **Norma Linhares**, pelo apoio na normatização bibliográfica desta tese.

Aos bolsistas **Claudio Cortez dos Santos** e **Ricardo Salvino Braga**, que com dedicação foram indispensáveis na execução dos experimentos.

À secretária da pós-graduação **Luciene Vieira de Oliveira**, sempre disponível para atender às nossas solicitações.

A **White Martins Gases Industriais do Nordeste S.A. Filial Fortaleza**, pelo fornecimento do nitrogênio líquido para realização desta tese.

A **Tipografia Minerva**, pelo planejamento gráfico, diagramação e capa deste estudo.

E, finalmente, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, participaram da elaboração deste trabalho, gostaria de expressar o meu mais profundo agradecimento.

Meus irmãos:

Angelica

Marcel

Horêndez

Orquidea

À Leyla, amiga e incentivadora

constante e aos queridos filhos

Pênio e Pedro Jorge

A meus pais:

Plinio Ramos Pinto

Laurelice Cavalcante Pinto

Dr. Paulo Ernasto Montenegro Cavalcante

Santa-Casa de Misericórdia de Foz de Iguaçu

Meus Irmãos:

Angélica

Prof. Dr. Fernando de C. Manoel Gentil

Hospital A. G. Carneiro Hortência

São Paulo - 1955 Orquídea

Prof. Dr. Kajiichi Maruyama

National Cancer Center Hospital

Japan - 1966

À Leyla, amiga e incentivadora

Prof. Dr. constante e aos queridos filhos

Memorial **Plinio e Pedro Jorge** Center

New York, E.U.A. - 1989

Àqueles a quem devemos uma grande parcela de nossa
formação cirúrgica e científica:

Dr. Paulo Ernesto Montenegro Cavalcante

Santa Casa da Misericórdia de Fortaleza

Fortaleza - 1980

Prof. Dr. Fernando de Campelo Gentil

Hospital A. C. Camargo

São Paulo - 1985

Prof. Dr. Keiichi Maruyama

National Cancer Center Hospital

Japão - 1988

Prof. Dr. Willet F. Whitmore Jr.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

New York, E.U.A. - 1989

1 - INTRODUÇÃO

Problemas médicos causados pela glândula prostática estão aumentando a uma taxa alarmante e sua incidência mundial é o maior só o câncer de próstata. Muito da fisiologia, histológica e metabólica desta glândula está para ser elucidada.

O crescimento anormal da glândula prostática humana resulta da hiperplasia prostática benigna que ocorre em 80% dos homens aos 80 anos, e 25% desses casos requerem cirurgia para aliviar os sintomas de obstrução urinária causada por esse crescimento (WUICH-RAMBO, 1979). Para corrigir esta obstrução mais de 400.000

Publicação oriunda deste manuscrito:

COMPARATIVE STUDY ON BLOOD AND TISSUE CONCENTRATION OF METABOLITES INDUCED BY PROSTATIC FIBROADENOMATOUS HYPERPLASIA VERSUS PROSTATIC ADENOCARCINOMA IN HUMANS

J. Parent. Ent. Nut., v.20, No. 1, 1996, (Abstract).

representando 23% do total de casos e sendo ultrapassado em frequência de ocorrência pelo pulmão e colôn (SILVERBERG; LUBERA, 1987). Por outro lado o comportamento desta neoplasia com crescimento por viaze indireta e muito agressiva, faz com que a propagação de células para outras partes do corpo de casos de câncer de pulmão e colôn (BARIDZE BOYLE, 1987).

No Brasil existem atualmente cerca de dez milhões de homens com mais de 50 anos de idade e, na maioria das vezes, os exames realizados nos Estados Unidos foram feitos para o novo teste, cerca de 8,5 milhões de brasileiros apresentam hiperplasia prostática benigna e crescimento da próstata. Atualmente, 330 mil países são portadores de câncer de próstata e 27.000 morreram no ano de 1984 em decorrência desta doença (WUICH-RAMBO, 1985).

Nos anos trinta (Waring demonstrou a glicólise aeróbica em tecido capilar (GOSLING, 1934). Posteriormente alguns estudos em nível celular de amostras humanas têm sido realizados (WUICH-RAMBO et al., 1995; KRUGER et al., 1981). Estudos in vitro

1 - INTRODUÇÃO

Problemas médicos causados pela glândula prostática estão aumentando a uma taxa significativa e sua total magnitude e impacto só recentemente têm sido estabelecidos. Muito da fisiologia, bioquímica e metabolismo desta glândula está para ser elucidado.

O crescimento anormal da glândula prostática humana resultante da hiperplasia prostática benigna ocorre em 80% dos homens aos 80 anos, e 25% desses casos requererão cirurgia para aliviar os sintomas de obstrução urinária causada por este crescimento (HUTCH; RAMBO, 1970). Para corrigir esta obstrução mais de 400.000 procedimentos cirúrgicos são realizados anualmente nos Estados Unidos da América, fazendo da hiperplasia benigna da próstata a segunda cirurgia mais comum no homem (HAYASHI *et al.*, 1986).

O câncer da próstata constitui atualmente a neoplasia mais freqüente do homem, representando 21% do total de casos e tendo ultrapassado em freqüência os tumores do pulmão e cólon (SILVERBERG; LUBERA, 1989). Por outro lado o comportamento desta neoplasia com crescimento por vezes indolente e pouco agressivo, faz com que a proporção de óbitos pela doença seja inferior a dos casos de câncer de pulmão e cólon (ZARIDZE; BOYLE, 1987).

No Brasil existem atualmente cerca de dez milhões de homens com mais de 50 anos de idade e, se projeções realizadas nos Estados Unidos forem válidas para o nosso meio, cerca de 8,5 milhões de brasileiros apresentam transtornos miccionais devido ao crescimento da próstata. Ademais, 300 mil patricios são portadores de câncer da próstata, e 27.000 morrerão no ano de 1996 em decorrência desta doença (SROUGI, 1995).

Nos anos trinta Warburg demonstrou a glicólise aeróbica em tecido neoplásico (GOSLING, 1984). Recentemente alguns estudos em metabolismo de tumores humanos têm sido realizados (SCHAEFER *et al.*, 1993; KRUGER *et al.*, 1991). Estudos *in vitro*

têm demonstrado que a glutamina, um aminoácido condicionalmente essencial, é uma das principais fontes energéticas de células de alta velocidade de divisão celular, tais como as células tumorais (TSAI *et al.*, 1984). Há portanto necessidade de maiores informações sobre a utilização de metabólitos por células tumorais *in vivo*, abordando diversos tipos de tumores humanos.

A aparente ausência de estudos específicos sobre o metabolismo dos tumores prostáticos, seja devido a hiperplasia fibroadenomatosa, seja devido ao adenocarcinoma da próstata, induziu a realização deste estudo.

Nos últimos anos a estrutura da glândula prostática encontra-se sob muitos estudos de vários talentosos investigadores (BLACKLOCK, BOUSKEL, 1977; MCNEIL, 1988). Destes, a estrutura proposta por McNeil parece ser a melhor, pois divide a glândula em zonas que apresentam características morfológicas, funcionais e patológicas significativas. Usando secções sagital, coronal e oblíqua se divide a glândula prostática em quatro distintas zonas, todas fazendo contato com perfis específicos da uretra prostática.

Zona Extracapsular Anterior - É uma espessa faixa de tecido conectivo que cobre a superfície anterior da próstata, constituindo-se como faixa de tecido muscular que envolve a bexiga prostática, unindo-se com a bexiga prostática e o músculo deliurador da bexiga.

1.1 - Anatomia da Próstata

A próstata é um órgão compacto, parte glandular e parte muscular, situada imediatamente abaixo do óstio interno da uretra e ao redor do começo desta. Está situada na pélvis verdadeira, fixada pela fásia endopélvica; a glândula com sua forma cônica continua-se com a superfície inferior da bexiga. O ápice encontra-se inferiormente em contato com a camada profunda do diafragma urogenital (HUTCH; RAMBO, 1970). A glândula possui 4 superfícies: anterior, posterior e duas ífero-laterais. A superfície anterior, estreita e convexa, estendendo-se do ápice para a base, situa-se a 2 centímetros abaixo da sínfise púbica, separada desta pelo rico plexo venoso de Santorini, próximo ao ápice na superfície anterior, é fixa ao osso púbico pelos ligamentos pubo-prostáticos. A superfície posterior, plana transversalmente e convexa ventralmente, situa-se superiormente à ampola do reto, separada deste pela fásia de Denonvilliers. As superfícies ífero-laterais estão em íntimo contato com o músculo elevador do ânus. A glândula prostática mede aproximadamente 3,5 cm transversalmente em sua base e 2,5 cm ventral e ântero-posteriormente, pesando aproximadamente 18 g (HAYASHI et al., 1986).

Nos últimos anos a estrutura da glândula prostática encontra-se sob intensos estudos de vários talentosos investigadores (BLACKLOCK ; BOUSKILL, 1977; MCNEIL, 1968). Destes, a estrutura proposta por Mcneil parece ser a melhor aceita, pois divide a glândula em zonas que apresentam características morfológica, funcional e patológica significativas. Usando secções sagital, coronal e oblíquas ele divide a glândula prostática em quatro distintas zonas, todas fazendo contato com porções específicas da uretra prostática:

Zona Estromática Fibromuscular Anterior - É uma espessa faixa de tecido conectivo que cobre a superfície anterior da próstata, continuando-se com a faixa de tecido muscular que envolve a uretra proximal no colo vesical, unindo-se com o esfíncter interno e o músculo detrusor da bexiga. No ápex, esta zona une-se com fibras transversas de músculo estriado

que são fibras proximais do esfíncter externo. Esta zona constitui aproximadamente 1/3 do tecido prostático, caracterizando-se pela ausência de elementos glandulares.

Zona Periférica - É a maior subdivisão da glândula prostática, plana, formada de tecido glandular secretor com seus ductos desembocando lateralmente na porção distal da uretra. Esta zona contém aproximadamente 75% do tecido glandular da próstata. É a zona predileta ao aparecimento do adenocarcinoma, bem como o local ideal para realização da biópsia prostática.

Zona Central - É a menor das subdivisões da glândula prostática. Está em contato com a uretra somente na porção superior do verumontano. Diferencia-se da zona periférica por haver diferença na arquitetura glandular, assemelhando-se com a arquitetura da vesícula seminal, e sugerindo que esta zona originou-se dos ductos de Wolffian.

Zona de Transição - É um pequeno grupo de ductos, nascendo na junção da uretra proximal com a distal. Estes ductos, que correspondem a menos de 5% de tecido prostático normal, são o sítio exclusivo da origem da hiperplasia benigna da próstata.

O suprimento sanguíneo da próstata origina-se das artérias vesicais inferiores que penetram na substância da próstata através da junção prostatovesical nas posições de 4 e 8 horas. A artéria principal divide-se em ramos periférico e central. O periférico irriga a grande massa prostática, enquanto o central supre a parede da uretra e as glândulas prostáticas periuretrais.

A drenagem venosa é formada por numerosas veias que formam um rico plexo e se comunicam com o sistema venoso hipogástrico, drenando para os plexos pré-sacral e pré-vertebral (CLEGG, 1955).

A drenagem linfática é feita primariamente para os linfonodos obturadores localizados na fossa obturadora, drenando para os linfonodos ilíacos internos e externos que drenam para os linfonodos preaórticos (SMITH, 1966).

A próstata recebe fibras nervosas do sistema nervoso autônomo. O sistema simpático é responsável pela inervação das células glandulares e parte do esfíncter pré-prostático. O sistema parassimpático supre a musculatura do estroma prostático, que é contínua com a musculatura vesical (GOSLING, 1984).

1.2 - Fisiologia

O exato papel que a glândula prostática exerce sobre o processo reprodutivo não está completamente esclarecido. A próstata é uma glândula exócrina que produz secreção envolvida no processo de inseminação (TSAI *et al.*, 1984). Esta secreção constitui o grande componente no volume e composição química do líquido seminal. O tecido sexual acessório produz altas concentrações de potentes substâncias biológicas como: prostaglandina (200 mg/ml), espermina (3 mg/ml), frutose (2 mg/ml) e ácido cítrico (4 mg/ml) e altas concentrações de zinco (150 mg/ml), proteínas (40 mg/ml) e enzimas específicas como as imunoglobulinas, proteases, esterases e fosfatases.

Até o momento pouco se conhece da função fisiológica dessas substâncias, entretanto, algumas delas têm sido bem caracterizadas com importantes funções na endocrinologia prostática. As altas concentrações de carboidratos e lipídios do plasma seminal fornecem nutrientes e substratos para o espermatozoide.

A fosfatase ácida prostática e o antígeno prostático específico são duas enzimas presentes na secreção prostática que atualmente exercem grande uso clínico como marcadores no segmento e avaliação do prognóstico do adenocarcinoma da próstata (MANN, 1964).

Em 1936, Gutman e colaboradores demonstraram que pacientes com adenocarcinoma da próstata metastática apresentavam elevação dos níveis séricos de fosfatase ácida (ROBINSON *et al.*, 1939). Esta enzima é produzida pelo epitélio prostático

e eliminada no líquido seminal, de modo que os níveis séricos de fosfatase ácida são sempre reduzidos. Nos casos de adenocarcinoma, a integridade dos ácinos prostáticos é violada e maiores quantidades dessas enzimas são lançadas na circulação. Medidas da fosfatase ácida são bastante relevantes para o estadiamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata. A presença de níveis séricos elevados dessa enzima indica a existência de doença extraprostática, ou seja, neoplasia localmente avançada (Estágio C) ou, mais provavelmente, tumor disseminado (Estágio D) (HELLER, 1987).

O antígeno prostático específico (PSA) foi identificado pela primeira vez por Wang *et al.* em 1979 e é representado por uma enzima (serina protease), cuja molécula glicoprotéica tem peso molecular de 34.000 dáltons e só é encontrada nas células acinares e epitélio ductal da próstata (WANG *et al.*, 1979; WILLIAMS, 1988). A inexistência dessa glicoproteína em outros tecidos confere a mesma grande especificidade no sentido de definir afecções prostáticas.

O PSA é tecido prostático específico (WANG *et al.*, 1979; WILLIAMS, 1988); isso significa que ele não é encontrado em outro tecido ou órgão. Pode elevar-se tanto em pacientes com câncer da próstata, quanto nos casos de hiperplasia benigna da próstata. Os níveis de PSA dependem diretamente do volume de tecido prostático benigno ou maligno existente (STAMEY *et al.*, 1989; STAMEY *et al.*, 1987).

A produção de PSA é desvinculada da produção de fosfatase ácida, de modo que essas enzimas comportam-se de forma independente em câncer de próstata (ERCOLE *et al.*, 1987; STAMEY *et al.*, 1987).

O tecido prostático também produz secreção que tem por finalidade proteger o trato urinário inferior e o sistema reprodutor dos insultos causados por patógenos que podem invadir a uretra. Esta glândula está bem posicionada para bloquear a invasão de patógenos através da liberação de potentes substâncias biológicas dentro da uretra, como lisoenzimas, esperminas e proteases, bem como imunoglobulinas. A lavagem

mecânica da uretra com estas substâncias estabelece um ambiente hostil para invasão de patógenos, exercendo dessa forma proteção sobre o trato urinário inferior (SMITH; HAGOPIAN, 1981).

1.3 - Hiperplasia Benigna da Próstata

O termo hiperplasia benigna da próstata (HBP) é geralmente usado para designar uma próstata aumentada de volume ou sintomas de obstrução urinária; a associação entre o crescimento prostático e obstrução urinária em homens idosos parece bem estabelecida (BERRY *et al.*, 1984; BARRY *et al.*, 1991; KAPLAN; BLAIVAS, 1990). A HBP constitui um dos maiores problemas de saúde, especificamente masculino; é o mais comum tumor benigno do homem e é responsável pelos sintomas urinários nos homens acima de 50 anos de idade (BARRY *et al.*, 1991). Devido à variedade de definições existentes e aos estádios assintomáticos, desconhece-se a idade específica de prevalência da HBP. Contudo, os resultados de autópsias indicam que a prevalência se encontra correlacionada com a idade (BERRY *et al.*, 1984; KAPLAN; BLAIVAS 1990), sendo de aproximadamente 25% nos homens com idade entre os 40 e os 50 anos e de 80% ou superior, nos homens com mais de 70 anos (BARRY *et al.*, 1991; KAPLAN; BLAIVAS, 1990), disto resultando em uma necessidade de prostatectomias em 20 a 30% em homens que chegam aos 80 anos (GLYNN *et al.*, 1985).

A HBP constitui uma doença comum na clínica. Nos Estados Unidos registram-se por ano, aproximadamente 1,6 milhão de consultas médicas e são realizadas 400.000 prostatectomias, provocadas pela HBP (BARRY *et al.*, 1991; KAPLAN; BLAIVAS, 1990). Fatores raciais e geográficos podem afetar a prevalência desta patologia. A HBP parece desenvolver-se com maior frequência nos caucasianos, registrando-se uma menor incidência nos orientais (KAPLAN; BLAIVAS, 1990). Foi interessante verificar que, enquanto os indivíduos afro-americanos e os cáucos-americanos revelam idêntica prevalência da HBP, nos homens africanos os casos ocorreram com menor frequência

(LYTTON *et al.*, 1967), o que poderá indicar que fatores não genéticos, tais como a dieta, poderão influenciar a incidência da HBP sintomática (KAPLAN; BLAIVAS, 1990; GRIFFTHS *et al.*, 1991).

Com base em evidências histológicas, a HBP implica em uma variedade de alterações relacionadas com a hiperplasia do tecido estromático e glandular (LEPOR, 1988).

O crescimento prostático ocorre na região periuretral da glândula, devido à compressão externa da parte externa da mesma com a formação da cápsula cirúrgica. Esta cápsula resiste à expansão do crescimento central, produzindo aumento de pressão na parte interna da glândula, resultando no aumento da resistência do fluxo urinário (BARNES; MARSSH, 1983).

Desconhece-se a etiologia da HBP; os dados recolhidos apontam para a existência de vários hormônios e tipos de células no desenvolvimento do componente estático da HBP. A presença de andrógenos demonstrou ser um dos pré-requisitos para o aparecimento desta afecção, mas não uma causa por si só (GRIFFTHS *et al.*, 1991). Um desequilíbrio entre os andrógenos e os estrógenos é uma causa possível da HBP, com os dois tipos de hormônios a exercerem efeitos diferentes nas células, normalmente sinérgicas, do estroma e do epitélio (GRIFFTHS *et al.*, 1991). A proporção de células do estroma em relação às células do epitélio é de 2:1 nas próstatas saudáveis, aumentando para 5:1 nas próstatas hiperplasiadas (BARTSCH *et al.*, 1979). Estudos morfométricos quantitativos também demonstraram que a HBP contém relativamente mais tecido estromático que tecido glandular, comparada com próstata normal. Este trabalho foi recentemente confirmado por Shapiro *et al.*, que através de estudos de elétron micrografias em espécimes de HBP conseguiu determinar o número de organelas (retículo endoplasmático, aparelho de Golgi, lissossomo, mitocôndrias) presentes nas células estromáticas e epiteliais. As células estromáticas contém mais organelas que as células epiteliais em HBP (SHAPIRO *et al.*, 1992). Contudo, os mecanismos reguladores

destas alterações ainda não foram identificados. Estes mecanismos encontram-se por identificar numa teoria relativa à etiologia da HBP, designada por teoria da célula de origem. Esta teoria afirma que os fatores que promovem o crescimento poderão fazer com que as células de origem se desenvolvam em larga escala na próstata, enquanto as gerações de células resultantes morrem a uma velocidade inferior à da proliferação das células de origem (COFFEY; WALSH, 1990).

Em 1925, Reischauer apresentou evidências de que a primeira lesão da HBP é formada por nódulos estromáticos. Ele posteriormente declarou que os nódulos estromáticos produzem uma substância que induz ao crescimento das células glandulares, onde cresceriam os nódulos estromáticos puros (REISCHAUER, 1925). Um extensivo estudo de espécime de autopsia foi publicado por Moore em 1943, que também concluiu que a primeira lesão da HBP são os nódulos fibroestromáticos (MOORE, 1943). McNeal através de recentes estudos acredita que elementos glandulares e de estroma prostático aparecem simultâneos, e evidências suportam a tese de que a HBP começa com nódulos estromáticos na região periuretral e estes induzem ao crescimento das células glandulares (MCNEAL, 1972; MCNEAL, 1980; MCNEAL, 1981).

Segundo McNeal por volta da quarta década de vida, nódulos começam a se desenvolver na zona de transição e no tecido periuretral da próstata. Os nódulos periuretrais têm composição de estroma puro, onde permanecem pequenos no decorrer da vida; ao contrário, todos os nódulos da zona de transição são glandulares, que posteriormente se desenvolvem para formar a principal massa de tecido da hipertrofia benigna da próstata (MCNEAL, 1968).

O crescimento na hipertrofia benigna da próstata parece envolver três processos independentes: 1 - Formação dos nódulos; 2 - Aumento difuso da zona de transição; 3 - Aumento dos nódulos. Estudos mostram que o aumento da HBP durante o período dos 50 aos 70 anos deve-se mais ao crescimento da zona de transição, enquanto após os 70 anos existe um dramático desenvolvimento da massa nodular que é responsável pelo

maior tamanho da próstata. Baseado nestas observações, McNeal conclui que existem duas fases no desenvolvimento da HBP: 1 - O desenvolvimento dos nódulos na zona de transição que são provavelmente induzidos por processo embriogênico; 2 - Sistemas endócrinos através de hormônio estão envolvidos (MCNEAL, 1978; MCNEAL, 1980; MCNEAL, 1968).

Franks relata que a hiperplasia é caracteristicamente formada de nódulos de elementos glandulares e estromáticos em percentagens variáveis. Baseado nestes achados histológicos Franks descreve cinco tipos: 1- Fibromuscular; 2 - Estromático; 3 - Muscular; 4 - Fibroadenomatoso e 5 - Fibromiadenomatoso, este último mais comum, formado por componentes estromáticos, septados por músculo liso e colágeno, arranjos semelhante à próstata normal, com elementos glandulares de diferentes tipos (FRANKS, 1976).

1.4 - Adenocarcinoma da Próstata

O câncer da próstata em quase sua totalidade é formado por adenocarcinoma do epitélio secretor. Atualmente é o mais comum tumor sólido do homem. Nos E.U.A. estimativas indicam que em 1995 aproximadamente 240.000 norte-americanos desenvolveram a doença e 40.000 deles morrerão em decorrência (AMERICAN CANCER SOCIETY, 1994). Com uma mortalidade estabelecida de 22,7 por 100 mil e uma incidência de 75.3 casos por 100.000 homens (DEVESA *et al.*, 1987), o câncer prostático é incomum antes da quinta década de vida, perfazendo menos que 1% dos tumores, porém cresce com o avançar da idade, chegando ao pico máximo na nona década de vida em incidência e mortalidade (LEW, 1990). Embora seja doença do idoso, estatísticas mostram que o câncer da próstata causa uma perda média de 9 anos de vida (HORM, 1989). A incidência do câncer da próstata vem crescendo na população (SILVERBERG; LUBERA, 1989) com uma variação geográfica, existindo área de maior ou menor prevalência. Na cidade

de Shangai (China) a incidência de novos casos por ano é de 0,8 por 100 mil habitantes e em algumas cidades dos E.U.A. como Atlanta (Georgia) é identificado em 100 por 100 mil habitantes, o que corresponde a uma incidência 120 vezes maior (ZARIDZE; BOYLE, 1987). Este aumento na incidência deve-se também ao aumento na capacidade da detecção precoce do câncer da próstata com novas modalidades de diagnóstico como a ultrasonografia transretal (USTR) e antígeno prostático específico (PONTES *et al.*, 1984).

Estudos epidemiológicos associados com fatores de risco como dieta, ocupação, nível sócio-econômico, infecção, prática sexual, no sentido de identificar fator predisponente ou etiológico do câncer de próstata não foram evidentes (CARTER *et al.*, 1990; HUTCHISON, 1981; SCARDINO, 1989; ZARIDZE; BOYLE, 1987).

Mais de 95% das neoplasias da próstata são representadas pelo adenocarcinoma e o restante compreende casos de sarcomas, carcinoma epidermóide e carcinoma de células transicionais. Os adenocarcinomas originam-se dos ácinos prostáticos e localizam-se na periferia da glândula em 45% dos casos, na periferia e região central em 55% dos casos e somente na região central em apenas 0,5% dos casos (BYAR; MOSTIFI, 1972).

Os principais critérios para o diagnóstico patológico do câncer prostático são: destruição da arquitetura celular, invasão nervosa e vascular periférica e anaplasia nuclear. O grau histológico do adenocarcinoma da próstata constitui um importante fator prognóstico relacionado com o comportamento biológico do tumor e sobrevida do paciente (GLEASON, 1977; SCHOROEDER; BETT, 1975). Como os tumores da próstata são bastante heterogêneos, com áreas de maior e menor diferenciação, a graduação histológica dessas neoplasias é feita considerando-se áreas de maiores anaplasias. Os dois sistemas mais utilizados são Mostofi (MOSTOFI, 1976) e Gleason (GLEASON, 1977).

O prognóstico de pacientes com câncer da próstata é imprevisível, com casos de rápida disseminação antes mesmo de surgirem sintomas locais e casos de evolução

lenta e indolente com lesões que permanecem estacionadas por longos anos. Stamey e Kabalin calculam o tempo de duplicação tumoral do câncer da próstata como sendo de cerca de 2 anos, um dos mais lentos entre os tumores sólidos humanos (STAMEY *et al.*, 1989).

1.5 - Manipulação Hormonal dos Tumores da Próstata

O papel dos andrógenos no desenvolvimento da glândula prostática está bem estabelecido desde 1941, por Huggins que verificou que a administração de testosterona estimula a secreção e o crescimento da próstata, e, inversamente, que a castração tinha efeitos opostos (HUGGINS; CLARK, 1940); porém a relação entre o crescimento da glândula prostática e hormônios parece complexo. Três eixos formam uma rede de interação entre andrógenos, estrógenos, hormônios de crescimento, prolactina, peptídeos e fatores de crescimento tecidual. Elementos desta rede isolados ou em conjunto estimulam a diferenciação e crescimento da glândula prostática.

Eixo Hipotálamo-Pituitária-Testículos-Próstata - Este eixo é um dos principais caminhos para o estímulo hormonal da próstata; começa com a liberação dos análogos do LHRH na circulação portal hipofisária e atinge a pituitária anterior que libera o hormônio LH estimulante das células de Leydig nos testículos com produção dos andrógenos testosterona e androstenediona. Os andrógenos liberados pelos testículos somados com pequena quantidade liberada pela glândula adrenal são as fontes que estimulam o crescimento do tecido prostático.

Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal-Próstata - Este eixo começa com a liberação pelo hipotálamo dos hormônios liberadores corticotrópicos que estimulam as adrenais a liberarem os hormônios adrenocorticotrópicos facilitando a síntese e liberação dos andrógenos da adrenal (androstenediona e dehidroepiandrosterona).

Eixo Secundário Hipotálamo-Pituitária-Testículos-Adrenal - O hipotálamo libera os hormônios somatostatina, liberadores do crescimento, da tireóide e dopamina que estimulam a liberação do hormônio do crescimento e prolactina. Estes hormônios estimulam a produção de andrógenos pelos testículos e adrenais, além de estimular o crescimento prostático através de estímulos não androgênicos.

1.6 - Regulação Hormonal do Tecido Prostático

Andrógenos - A principal fonte de andrógenos são os testículos que secretam aproximadamente 5-10 mg/dia de testosterona e também contribuem com aproximadamente 30% da androstenediona plasmática. A glândula adrenal produz aproximadamente 5 a 10% do total de andrógenos circulantes. Estes esteróides são convertidos em testosterona e dehidrotestosterona no plasma e na própria célula prostática. Mais de 95% da testosterona circulante estão ligados a uma proteína plasmática específica, os 5% restantes, chamados de testosterona livre, são a fração biológica ativa que afeta o metabolismo e crescimento de células andrógeno-sensíveis incluindo o tecido prostático (CRAWFORD; NABORS, 1991; HARPER *et al.*, 1974).

Por ação da 5-alfa-redutase, a testosterona é transformada no citoplasma da célula prostática em dehidrotestosterona (DHT), que se liga a um receptor e é transportada ao núcleo celular, onde favorece a síntese de RNA e DNA. Isto estimula a função e proliferação das células prostáticas.

As seguintes evidências mostram a importância da DHT no controle do crescimento das neoplasias benigna e maligna da próstata:

- 1 - A próstata não se desenvolve em indivíduos com deficiência de 5-alfa redutase.
- 2 - A próstata não se desenvolve em pacientes com síndrome do testículo feminilizante, que possuem deficiência de receptores androgênicos.
- 3 - A HBP está associada a altas concentrações tissulares de DHT e a aumento da atividade da enzima 5-alfa-redutase.

4 - Nos adenocarcinomas mais indiferenciados da próstata a atividade da 5-alfa-redutase e DHT parece estar diminuída (ISAACS; COFFEY, 1989).

Estrógenos - Estes hormônios originam-se da aromatização dos andrógenos, tanto de origem testicular como adrenal. Os estrógenos ligam-se às globulinas, e através de retroalimentação negativa influenciam na liberação de LHRH e gonadotrofinas (THOMPSON *et al.*, 1979). Estudos mostram que este hormônio sozinho ou em sinergismo com andrógenos estimula o crescimento e secreção prostática. A presença de receptores estrogênicos na glândula prostática sugere ação direta deste hormônio na mesma. As concentrações de receptores estrogênicos e estrógeno parecem ser maior no câncer prostático que na hiperplasia benigna da próstata.

Hormônios Peptídeos - São um grupo de hormônios que também estimulam o crescimento da glândula prostática; dentre estes os mais comuns são: prolactina, hormônio do crescimento e fator de crescimento tecidual.

O aumento da secreção de prolactina está freqüentemente associado com paciente portador de câncer prostático em tratamento com estrógenos. A prolactina causa o crescimento da próstata por três mecanismos: 1 - Efeito direto sobre os testículos em sinergismo com LH que estimula a secreção de testosterona; 2 - Aumento da liberação da dehidroepiandrosterona e androstenediona da glândula adrenal; e, 3 - Efeito direto mitótico na célula prostática (SMITH *et al.*, 1985; BOYNS *et al.*, 1975). A secreção do hormônio do crescimento (GH) é regulada pelo hormônio liberador do GH e inibida pela somatostatina. Estudos mostram que a administração de GH e hormônios adrenocorticotróficos a ratos castrados estimulam o crescimento da glândula prostática (LOSTROH, 1975), bem como a taxa deste hormônio é maior em pacientes com câncer de próstata metastático que nos sem metástases. O GH está presente em tumor prostático humano e tecido prostático com receptores específicos para GH (BRITISH PROSTATE STUDY GROUP, 1979; SIBLEY *et al.*, 1984). Entretanto, a participação específica do GH no câncer prostático continua em estudos.

Os fatores de crescimento tecidual incluem peptídeos, como o fator de crescimento epidérmico, os tipos alfa e beta dos fatores de crescimento de transformação, fator de crescimento fibroblástico e fator de crescimento do nervo. Estes peptídeos têm potente atividade mitogênica e exercem seus efeitos por se ligarem a receptores específicos na superfície celular. Recentes estudos mostram que o crescimento da próstata pode ser alterado por diferentes fatores de crescimento secretados pela própria próstata ou outros tecidos (WILSON, 1987). Recentemente a purificação do fator de crescimento prostático ligado aos fatores de crescimento epidérmico e fibroblástico foi anunciada (NISHI *et al.*, 1988; MYDLO, 1988), bem como receptores para fator de crescimento epidérmico e de transformação foram detectados em tecido prostático humano. A presença de fatores de crescimento em câncer de próstata e HBP sugere atividade destes peptídeos na patogênese destas doenças. Medidas quantitativas de fatores de crescimento mostram que a HBP apresenta maior número de fatores de crescimento que câncer prostático e tecido prostático normal (NISHI *et al.*, 1988); esta diferença pode ser responsável pela diferença patogênica destas patologias.

1.7 - Terapêutica

A próstata normal bem como sua patologia tumoral sofre influência hormonal, em função da presença em seu aparato celular de mecanismos sensíveis a ação da testosterona. O tratamento endócrino das patologias prostáticas procura em geral baixar a taxa de testosterona na circulação, inibindo seus efeitos biológicos e metabólicos nas células-alvo.

1.7.1 - Supressão Cirúrgica das Fontes de Andrógenos

Orquiectomia Bilateral - Como cerca de 95% da testosterona circulante provém dos testículos, a orquiectomia bilateral deprime de forma significativa os valores séricos de testosterona. Isto pode ser observado precocemente com queda dos níveis de testosterona para patamares de 10-50 ng/ml aproximadamente 3 horas após cirurgia com regressão tumoral efetiva e melhora da sintomatologia (GRAYHACK *et al.*, 1987). As vantagens deste procedimento são: baixo custo, melhora rápida da sintomatologia e eficácia em baixar a taxa de testosterona circulante. Os inconvenientes do procedimento são os efeitos psicológicos da perda dos testículos, a morbidade cirúrgica e a irreversibilidade do método. O estigma da castração pode ser evitado através de realização de orquiectomia subcapsular onde retira-se somente a porção funcional do testículo. Os parafeitos da orquiectomia são impotência em 50 a 70% dos pacientes, dor mamária, reação vasomotora (CASSILETH *et al.*, 1989).

Hipofisectomia e Adrenalectomia - Embora a adrenal contribua com cerca de 3% da produção diária de testosterona, a remoção cirúrgica das adrenais e hipófise foi abandonada por apresentar alta morbidade e mortalidade com respostas parciais e subjetivas, que não se prolongam por mais que algumas semanas.

1.7.2 - Interrupção do Eixo Endócrino

Estrógenos - A produção de testosterona no testículo é regulada pela hipófise, através da liberação de LH. A utilização de estrógeno inibe a nível hipotalâmico e hipofisário a liberação de LH, e conseqüentemente reduz os valores séricos da testosterona a níveis de castração. O dietilstilbestrol é o principal estrógeno sintético utilizado no câncer da próstata, sendo recomendada uma dose de 3 mg/dia. Convém

ressaltar que além de inibir a produção de testosterona, os estrógenos em doses elevadas têm uma ação citotóxica direta sobre as células prostáticas (FEERO et al., 1988). As desvantagens são os efeitos feminilizantes como ginecomastia, depósito anormal de gorduras no corpo, impotência. Paraefeitos mais sérios são de ordem cardiovascular: embolia pulmonar (4%), trombose venosa periférica (4-5%), edema periférico (15-20%), acidente vascular cerebral (2%) e infarto do miocárdio (3%).

Agentes Progestagênicos - Atuam no eixo hipotálamo-hipofisário através de mecanismos de inibição da liberação de LH. Diminuindo a secreção testicular de testosterona, inibem também a transformação da testosterona em dehidrotestosterona (DHT), atuando sobre a enzima 5-alfa-redutase. Estes agentes são geralmente associados a outros agentes terapêuticos. O acetato de megestrol é um dos progestágenos mais utilizados.

1.7.3 - Análogos LHRH

Os análogos são substâncias que inibem a produção de LH na glândula pituitária com uma diminuição dos níveis séricos de testosterona. Os análogos LHRH mais utilizados são o leuprolide, acetato de buserelin e acetato de goserelin. No uso diário, o acetato de leuprolide 1 mg/dia e o buserelin na dose de 250 mg/dia têm sido os mais empregados. Os resultados clínicos com o emprego dos análogos do LHRH têm sido favoráveis, muito embora as vantagens de seu uso, comparadas às dos métodos convencionais, não tenham sido definidas precisamente (DEBRUYNE *et al.*, 1988; PRESANT *et al.*, 1985; PRESANT *et al.*, 1987). As vantagens no uso dos análogos são: baixa mortalidade, melhora efetiva do estado geral e injeção mensal. Recentemente injeção a cada 3 meses está a disposição. As desvantagens são o alto custo e as injeções subcutâneas ou intramusculares.

1.7.4 - Antiandrógenos

As drogas antiandrogênicas podem ser definidas como substâncias com capacidade de neutralizar os efeitos biológicos dos andrógenos nas células-alvo. Estas substâncias interferem com o receptor nuclear androgênico, inibindo a formação do complexo DHT-receptor ou impedindo a penetração deste complexo no núcleo da célula. Os antiandrógenos podem ser subdivididos em derivados não esteróides (flutamida, nilutamida e casodex) e esteróides (acetato de ciproterona e acetato de megestrol).

A flutamida é um derivado da toluidina não esteroidal que inibe a penetração da testosterona na célula e a ligação do complexo receptor-DHT à cromatina nuclear. Após absorção, a flutamida é reduzida para hidroxiflutamida, seu metabólito ativo. Nos pacientes tratados com flutamida os níveis séricos de testosterona costumam ser normais ou elevados, já que existe liberação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (PEETS *et al.*, 1974). A dose recomendada é de 250 mg, 3 vezes ao dia, tendo como vantagens diminuição dos riscos de acidente vascular cerebral e cerca de 70% dos pacientes preservam sua função sexual. As desvantagens são elevado custo, diarreia, disfunção hepática e ginecomastia.

Acetato de ciproterona é um esteróide sintético que bloqueia a síntese de testosterona e atua periféricamente como antiandrogênico, interferindo com a ligação do complexo receptor-DHT à cromatina nuclear (WALSH; KORENMAN, 1971). O emprego deste esteróide por via oral 200 a 300 mg/dia acompanha-se de resposta objetiva em 60% dos pacientes com adenocarcinoma prostático.

1.7.5 - Drogas que Inibem a Síntese de Andrógenos

Drogas que inibem enzimas necessárias para a síntese de andrógenos têm sido usadas no tratamento do câncer prostático. As mais utilizadas no nosso meio são o

ketoconazol, espirolactona e aminoglutetimida; esta última inibe principalmente a esteroidogênese adrenal enquanto as outras atuam a nível testicular e adrenal. O ketoconazol é um derivado imidazólico antifúngico, que impede a síntese de andrógenos adrenal e testicular por bloquear o sistema enzimático do citocromo P-450. Sua utilização em altas doses acompanha-se de supressão imediata dos níveis de testosterona e de resposta objetiva em 81% dos pacientes com câncer metastático da próstata (GELLER *et al.*, 1978; MOROTE *et al.*, 1987; PONT, 1987; TRACHTENBERG, 1984).

A espirolactona atua inibindo a 17-alfa hidroxilase e 17,20-desmolase, diminuindo a taxa de testosterona sérica, e sua atuação sobre a dehidrotestosterona continua sendo estudada (WALSH;SIITERI, 1975).

1.7.6 - Bloqueio Androgênico Completo

A presença de níveis significativos de células prostáticas em indivíduos tratados com orquiectomia e estrogoterapia (GELLER *et al.*, 1978) e a ocorrência de testosterona provinda tanto da adrenal como da conversão de androstenediona no plasma de pacientes orquiectomizados (SANFORD *et al.*, 1977), geraram um conceito de que andrógenos adrenais pudessem exercer um efeito estimulador sobre a proliferação das células prostáticas, após a supressão dos andrógenos testiculares. Como conseqüência, Labrie e col. passaram a preconizar o bloqueio androgênico completo (BAC), e a ablação concomitante da atividade androgênica adrenal e testicular, como forma de melhor controlar a evolução do câncer da próstata (LABRIE *et al.*, 1983; 1984 ; 1985; 1986). Segundo estes autores, a progressão do tumor após instituição prévia da terapêutica endócrina clássica (orquiectomia ou estrogoterapia) resultaria não da emergência de células andrógeno-resistentes mas, ao contrário, de um aumento da sensibilidade das células neoplásicas à testosterona e à DHT remanescentes (LABRIE *et al.*, 1988). Nestes casos, a administração associada de um antiandrogênico periférico, como flutamida, com orquiectomia ou com análogos do LHRH (BAC), reduziria de 90% os níveis

intracelulares de DHT, permitindo melhor controle da doença. Baseado neste conceito e utilizando o BAC, estes autores observaram uma sobrevida de 2 anos em 89,1% de pacientes com câncer metastático da próstata, bem superior aos índices de sobrevida dos casos tratados isoladamente com estrógeno ou orquiectomia, que se situaram em 48,2% (LABRIE *et al.*, 1988). A mesma eficiência foi observada em pacientes com progressão da neoplasia após orquiectomia, onde respostas objetivas ao tratamento combinado ocorreram em 34,2% dos mesmos (LABRIE *et al.*, 1986)

1.8 - Metabolismo das Células Tumorais

A oncogênese é uma das mais ativas áreas de pesquisa biológica nos últimos anos. Muitos desses trabalhos estudam a base molecular das neoplasias, porém pouco se sabe sobre o metabolismo tumoral *in vivo*, quando células malignas começam a proliferar nos hospedeiros. Estudos preliminares indicam que relevantes alterações metabólicas são observadas em tumores sólidos após transformação oncogênica (KALLINOWSKI *et al.*, 1990).

Recentemente, com o desenvolvimento da tomografia com emissão de prótons de alta resolução (HR-PET), tem sido possível o estudo *in vivo*, com grande grau de sensibilidade e de forma não invasiva, de pequenos tumores em animais de laboratório, detectando-se os efeitos fenotípicos oncogênicos sobre o metabolismo destes tumores (BROWNELL *et al.*, 1985).

O metabolismo tumoral libera proteína e energia para o crescimento das células neoplásicas. Células de proliferação rápida requerem altas taxas de metabolismo. Em 1931, Warburg mostrou que a glicólise está aumentada nos tumores de crescimento rápido. Em 1963, Sweeney *et al.* estabeleceram que a taxa glicolítica correlaciona-se com a taxa de crescimento tumoral em hepatomas no rato. Tumores de crescimento rápido têm glicólise acelerada, enquanto que tumores mais diferenciados apresentam

taxas de glicólise semelhante à dos tecidos normais (KALLINOWSKI *et al.*, 1991).

Existem evidências experimentais sugerindo que o declínio crônico no fluxo sanguíneo do tumor, com a diminuição da perfusão tissular durante o crescimento tumoral, acarreta queda na oxigenação tissular acompanhada de uma significativa restrição na produção de energia (VAUPEL *et al.*, 1994). Forte correlação entre o estado energético e a perfusão tumoral tem sido descrita para alguns tumores em murinos. Estas investigações levaram à conclusão de que o fluxo sanguíneo pode determinar o estado bioenergético durante o crescimento tumoral (LILLY *et al.*, 1985; EVELHOCH *et al.*, 1986; VAUPEL *et al.*, 1989).

Estudos mostram que, com o crescimento do volume da neoplasia, ocorre uma redução no fluxo sanguíneo dos tumores em ratos, embora similar relação não seja necessariamente válida para tumores em humanos (JAIN *et al.*, 1984; VAUPEL *et al.*, 1994). Tal alteração causa uma progressiva rarefação do leito vascular com diminuição dos vasos sanguíneos patentes por grama de tumor, e severas repercussões na microcirculação do tumor, ocasionando o desenvolvimento de necrose principalmente no centro da neoplasia.

A caracterização do estado de oxigenação nos tumores humanos foi estudada através da dosagem da saturação de oxihemoglobina em adenocarcinoma do reto e de carcinoma espino-celular na cavidade oral. Em ambas as neoplasias a média de saturação da oxihemoglobina observada foi inferior ao tecido normal (WENDLING *et al.*, 1984; VAUPEL *et al.*, 1987; MULLER-KLIESER *et al.*, 1981). Este inadequado suporte de oxigênio para o tecido tumoral ocorre devido à provável incapacidade de prover microcirculação adequada, levando conseqüentemente a uma menor disponibilidade de oxigênio, nutrientes e energia.

A respiração celular foi um dos primeiros processos estudados na bioquímica do câncer. Warburg postulou a alta glicólise aeróbica como sendo uma característica proeminente na bioquímica do tecido neoplásico (WARBURG, 1930). De fato, a atividade de enzimas-chaves para a glicólise incluindo a hexoquinase está aumentada em muitos tumores (MONAKHOV *et al.*, 1978; BUSTAMANTE *et al.*, 1981). Estudos mais recentes

apresentam evidências indicando que uma forma de hexoquinase com propensão para ligação mitocondrial desempenha um papel chave na alta taxa de glicólise aeróbica tipicamente encontrada em células tumorais de crescimento rápido (LOWRY *et al.*, 1983; NAKASHIMA *et al.*, 1986; NELSON & KABIR 1986). Estudos em tecido isolado de tumor humano mostram que as concentrações sanguíneas em sarcomas de membros e em câncer de cabeça e pescoço indicam aumento da utilização de glicose nestes tumores quando comparados ao tecido normal (BRENNAN *et al.*, 1980; RICHTSMEIER *et al.*, 1987). Recentemente, experimentos vêm sugerir que a insulina, hormônio eminentemente anabólico, esteja também parcialmente envolvido com o metabolismo do câncer, pois estudos demonstram que ratos portadores de tumor apresentam uma significativa diminuição na secreção de insulina após administração intravenosa de glicose (ROFE *et al.*, 1993)

O lactato é considerado o principal produto da via glicolítica e, de fato, uma relação direta entre o consumo de glicose e a produção de lactato foi encontrada. Entretanto, a liberação de lactato excede a quantidade possível de ser produzida, considerando níveis máximos de atividade glicolítica a partir da quantidade de glicose utilizada, indicando outros precursores para a glicólise, tais como os aminoácidos (KALLINOWSKI *et al.*, 1988).

Recentes estudos mostram alterações específicas no perfil de aminoácidos plasmáticos em animais e pacientes portadores de diversos tipos de tumores (CASCINO *et al.*, 1988; NAINI *et al.*, 1988; KUTZER *et al.*, 1988). Estas alterações parecem ser tumor induzidas. O aumento na concentração plasmática do triptofano livre parece desempenhar um papel significante na deteriorização do estado nutricional de pacientes com câncer. O triptofano é um precursor direto da serotonina cerebral e sabe-se que o sistema serotoninérgico estimula os centros hipotalâmicos da saciedade, podendo ser esta uma das causas que contribuem para a caquexia no câncer (LEIBOWITZ *et al.*, 1978).

O metabolismo das proteínas no tecido neoplásico é pouco entendido. Embora o

tumor pareça utilizar os mesmos aminoácidos que seu hospedeiro para sua própria síntese protéica, intensas pesquisas estão em andamento no sentido de descobrir aminoácidos seletivos para o tumor. A diminuição na concentração sanguínea dos aminoácidos fenilalanina e tirosina tem sido associada com redução do crescimento de melanoma maligno em animais e humanos (MEADOWS *et al.*, 1983; DEMOPOULOS, 1966).

Em animais jovens portadores de tumor, tratados com dieta pobre em fenilalanina, leucina e isoleucina, houve inibição no crescimento tumoral enquanto o crescimento do hospedeiro não foi comprometido (THEUER, 1971). Em contraste, alguns autores relatam que a deficiência de alguns aminoácidos essenciais é prejudicial para animais portadores de tumor, por diminuir a resposta imunológica destes (JOSE *et al.*, 1973).

Pacientes portadores de câncer gástrico e de câncer de cólon apresentaram um aumento na captação de aminoácidos de cadeia ramificada e serina com liberação de alanina e amônia. Entretanto, a produção excessiva de amônia pelo carcinoma parece não ter origem exclusiva da degradação dos aminoácidos (HOLM *et al.*, 1991).

Recentemente foi sugerido que soluções de aminoácidos ricas em arginina suprimem o crescimento tumoral e diminuem o aparecimento de metástases de carcinoma em ratos (TACHIBANA *et al.*, 1985). Estudos *in vitro* mostram regressão tumoral após restrição dos aminoácidos asparagina e glutamina (WOOLLEY *et al.*, 1979). Uma redução tumoral significativa foi observada em ratos portadores de sarcoma após a restrição específica na utilização de glutamina por uso de um antimetabólico deste aminoácido (CHANCE *et al.*, 1988).

A glutamina é o aminoácido mais abundante do corpo (BERGSTROM *et al.*, 1974). Sua concentração na corrente sanguínea dos mamíferos é da ordem de 0,6-0,9 mmol/L e em alguns tecidos pode ser superior a 20 mmol/L. É um dos principais aminoácidos transportadores de nitrogênio no sangue (SOUBA, 1987) e auxilia no transporte da amônia na forma não tóxica dos tecidos periféricos para os órgãos viscerais, tais como o fígado e o rim, onde é excretada. A glutamina também é o principal aminoácido consumido *in*

in vitro pelos tumores de rápida proliferação e serve como sua principal fonte respiratória (KOVACEVIC, 1983). Por outro lado, a contribuição da glutamina como substrato tumoral *in vivo* não parece ser tão substancial como aquela encontrada em estados *in vitro* e isto requer mais investigações futuras (KALLINOWSKI *et al.*, 1988). O tumor parece funcionar como aprisionador de glutamina e ajuda a esgotar as reservas endógenas de glutamina do hospedeiro. A depleção de glutamina pode ser mais pronunciada no músculo esquelético, o qual é o principal tecido armazenador deste aminoácido (KLIMBERG *et al.*, 1990). Estudos mostram que dieta rica em glutamina apresenta efeitos positivos como melhora do estado nutricional do hospedeiro sem estimular o crescimento tumoral (KLIMBERG *et al.*, 1990; FOX *et al.*, 1988). Pesquisas mostram um aumento da ação tumoricida da radioterapia e da quimioterapia com uso suplementar de glutamina (KLIMBERG *et al.*, 1990; GREGORY, 1994). *In vitro* a glutamina é a principal fonte energética para células de crescimento rápido como os linfócitos (NEWSHOLME *et al.*, 1985). O papel da glutamina na síntese dos linfócitos é prover de nitrogênio e carbono para síntese de purina e pirimidina, bem como na produção de energia. Liang *et al.* (1989), demonstraram que a glutamina regula a ação da interleucina-2 das células T citotóxicas com uma melhora da resposta humoral do hospedeiro e conseqüente regressão do crescimento tumoral.

A arginina é um aminoácido semi-essencial com várias atividades biológicas. Estudos mostram que a suplementação enteral ou parenteral deste aminoácido melhora a resposta a situações de estresse. É provável que a ação da arginina no metabolismo do nitrogênio e na função imune ocorra por mecanismos distintos. A ação da arginina no metabolismo do nitrogênio parece ser mediada por secretagogos (homônio do crescimento, insulina etc). Existe também forte evidência de que a arginina tem efeito antitumoral (BARBUL, 1986). Estudos demonstraram que a administração de arginina em tumor imunogênico (C 1300 neuroblastoma) diminui o crescimento tumoral e aumenta a sobrevida do hospedeiro por aumentar a produção dos linfócitos T (REYNOLDS *et al.*, 1988). O efeito da arginina como imunomoduladora pode estar relacionado com a produção de óxido

nítrico; este importante produto decorrente da utilização da arginina apresenta propriedades imunomoduladoras provavelmente associadas com a liberação da enzima timulina, que, por sua vez, promove lise de células tumorais (MOCHEGANI *et al.*, 1994).

A mobilização lipídica parece estar também envolvida no metabolismo do câncer. O hospedeiro responde à presença do tumor aumentando a síntese e utilização do glicerol plasmático (SAUER, 1983) e a lipólise dos tecidos periféricos (ROFE, 1986), resultando no aumento da mobilização dos ácidos graxos livres. A utilização dos corpos cetônicos, produtos da oxidação parcial dos ácidos graxos, foi demonstrada em câncer de cabeça e pescoço e em uma variedade de tumores em ratos (SAUER; *et al.*, 1982; RICHTSMEIER; *et al.*, 1987). No carcinoma mamário humano o consumo de corpos cetônicos parece ser substancial, porém a contribuição dos corpos cetônicos no estado energético do carcinoma de mama é mínima, comparada ao consumo de glicose. Por outro lado, a taxa de síntese e de catabolismo dos corpos cetônicos poderia ser considerada um indicador do estado de oxigenação tumoral.

A dificuldade de se traçar um perfil do metabolismo das neoplasias deve-se a variáveis tais como fluxo sanguíneo, grau de perfusão, oxigenação tissular, diferenciação celular e estadiamento da neoplasia. A presença de enzimas, o estado nutricional e a disponibilidade de diversos substratos, também proporcionam alterações no estado bioenergético dos tumores. Pesquisas futuras envolvendo o metabolismo destes tumores em humanos necessitam ser realizadas para uma melhor compreensão da bioquímica da célula neoplásica.

1.9 - Objetivo do Estudo

O objetivo deste estudo é avaliar possíveis alterações metabólicas induzidas por tumores prostáticos a partir da análise das concentrações sanguíneas e do tecido

prostático de determinados metabólitos em pacientes portadores de hiperplasia benigna da próstata comparando-as com as obtidas de pacientes portadores de adenocarcinoma prostático.

Tais análises ocorrerão após determinadas as concentrações de piruvato, lactato, glutamato, glicose-6-fosfato, glicose, ATP, acetoacetato, 3-hidroxiacetato, e dos corpos cetônicos, e após o cálculo da relação acetoacetato/3-hidroxiacetato.

As amostras serão obtidas de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos transuretrais ou abertos e a contribuição do tipo de trauma cirúrgico sobre as concentrações dos referidos metabólitos será também estudada.

*FDFA (Ácido Etilendiaminotetraacético)
($C_{10}H_{16}N_4O_8$)

*Fosfato de Potássio dibásico (K_2HPO_4)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)

*Fosfato de Potássio monobásico (KH_2PO_4)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)

*Hidróxido de Potássio (KOH)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)

*Hidrato de Hidrazina 80% ($NH_2NH_2 \cdot H_2O$)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)

*Tri (Metiloximetil) Aminometano (C_3H_9NO)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)

2.2 - Reagentes e Equipamentos

*Adenosina-5-Triphosphato
(Boehringer Mannheim - Germany)

*Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD) Leucocitária
Weber-Lund
(Boehringer Mannheim - Germany)

2 - MATERIAL

2.1- Soluções Reagentes

- *Acido Clorídrico (HCl)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)
- *Acido Perclórico 20% (HClO₄)
(Haloquímica Ind. e Com. Ltda, São Paulo-SP, Brasil)
- *Cloreto de Magnésio (Mgcl₂.6h₂O)
(Grupo Química Industrial Ltda, Rio de Janeiro-Rj, Brasil)
- *EDTA (Ácido Etilenodiaminotetraacético)
(C₁₀H₁₄N₂O₈Na₂.2H₂O)
- *Fosfato de Potássio dibásico (K₂HPO₄)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)
- *Fosfato de Potássio monobásico (KH₂PO₄)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)
- *Hidróxido de Potássio (KOH)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)
- *Hidrato de Hidrazina 80% (NH₂NH₂.H₂O)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)
- *Tris (Hidroximetil) Aminometano (C₄H₁₁NO₃)
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)

2.2 - Bioquímicos e Enzimas

- *Adenosina -5-Triphosphato
(Boehringer Mannheim - Germany)
- *Glucose-6-Phosphato-Deydrogenase De Leuconostoc
Mesenteróides
(Boehringer Mannheim - Germany)

- *Hexoquinase
(Boehringer Mannheim GmbH - Germany)
- *Hydroxibutyrat-Dehydrogenase De Rhodopseudomonas Spheroides
(Boehringer Mannheim - Germany)
- *Lactat - Dehydrogenase
(Boehringer Mannheim - Germany)
- *NAD ($C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2 \cdot 3H_2O$)
(Boehringer Mannheim - Germany)
- *NADH ($C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2 \cdot NA_2$)
(Boehringer Mannheim - Germany)

2.3 - Aparelhagem

- *Balança Analítica
(Modelo H₅, Mettler, Suíça).
- *Centrífuga Excelsa Baby II, Modelo
(Fanem, São Paulo - Brasil)
- *Espectrofotômetro Com Medidor de absorvância digital e outros
acessórios (Modernizatio System, Gilford, Oberdin, Ohio, Usa)
(Modelo Du, Beckman, Fullerton, Ca, Usa)
- *Medidor de Ph Micronal (Ph - Metro B374)

2.4 - Diversos

*Cubetas para leitura ultravioleta
(American Hospital Supply Corporation - Usa).

Tubos de ensaio de vidro de 10ml

*Nitrogênio Líquido
(White Martins, São Paulo-SP, Brasil)

*Indicador de Ph Universal
(Reagen, Rio de Janeiro-RJ, Brasil)

*Seringas de 5 MI e Agulhas 25/7

*Pipetas e Provetas

*Becher de 10, 50, E 100 MI (Pyrex)

*Grau e Pistilo de Porcelana

*Garrafa Térmica de 3 litros para acondicionar Nitrogênio Líquido
para transporte e durante o experimento

3 - MÉTODOS

3.1 - Seleção de Pacientes

O grupo de estudo consistiu em 35 pacientes portadores de afecção prostática tumoral, com indicação cirúrgica prévia, internados no Serviço de Urologia do Hospital Geral de Fortaleza e Serviços de Oncologia e Urologia da Santa Casa da Misericórdia de Fortaleza. Os pacientes foram admitidos após terem sido esclarecidos sobre todo o protocolo de estudo a ser realizado, com aceitação através de termo de consentimento por escrito. O estudo envolveu a doação de sangue periférico e do produto da ressecção prostática e/ou prostatectomia aberta. Este protocolo de No. 004/95 foi aprovado por Membros pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde e Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará.

3.2 - Delineamento do Estudo

Os pacientes foram inicialmente divididos em dois grupos quanto ao tipo de tumor de próstata. Pacientes com diagnóstico clínico de hiperplasia benigna da próstata (19 pacientes), confirmada posteriormente pelo exame histopatológico como hiperplasia fibroadenomatosa da próstata, foram submetidos a ressecção tumoral por duas técnicas: 1) Ressecção Transuretral da Próstata (RTUP - 11 pacientes); e 2) Prostatectomia Suprapúbica (8 pacientes). Pacientes com suspeita clínica de câncer de próstata, depois confirmada pelo exame histopatológico como adenocarcinoma da próstata (16 pacientes), foram submetidos a ressecção da próstata pelas seguintes técnicas: 1) RTUP (13 pacientes); e 2) Prostatectomia Radical (03 pacientes).

3.3 - Técnica dos procedimentos cirúrgicos

3.3.1 - Ressecção transuretral da próstata - Constitui uma das intervenções cirúrgicas mais utilizadas na prática médica, sendo no momento a melhor forma para se tratar a hiperplasia benigna da próstata. Este procedimento é realizado com auxílio de irrigação externa; através da uretra introduz-se o ressector 24 french, sendo a próstata ressecada em fatias pela alça de corte conectada ao bisturi elétrico.

3.3.2 - Prostatectomia transvesical - Esta intervenção constitui a forma mais antiga de cirurgia prostática, tendo sido executada pela primeira vez, de forma completa, em 1894, por Eugene Fuller (Effert, 1994). O procedimento é realizado através de uma incisão mediana infra-umbelical, alcançando-se o espaço de Retzius; após exposição da parede anterior da bexiga, a mesma é aberta, sendo o adenoma da próstata enucleado com o dedo.

3.3.3 - Prostatectomia radical - A prostatectomia radical foi proposta pela primeira vez em 1905 por Young, como forma de tratar o câncer da próstata (YOUNG, 1905). No entanto, somente na década de 80, este procedimento tornou-se mais conhecido entre os urologistas devido aos estudos anatômicos realizados por Walsh, que reduziram significativamente a morbidade da intervenção, especialmente incontinência urinária e impotência sexual (WALSH et al., 1982, 1983). A cirurgia é executada através de uma incisão mediana infra-umbelical, realizando-se inicialmente a linfadenectomia ilíaca seletiva bilateral com finalidade de estadiamento. A prostatectomia propriamente dita é iniciada pela dissecação e exposição da face anterior da próstata e da transição vésico-prostática. A fáscia endopélvica é aberta longitudinal e bilateralmente e os ligamentos pubo-prostáticos são seccionados. Procede-se à ligadura do complexo da veia dorsal do pênis expondo-se a uretra; esta é seccionada liberando todo o ápice da próstata. Faz-se as ligaduras dos pedículos laterais tomando o cuidado de não lesar o feixe vasculo-nervoso. A prostatectomia radical é completada com a transecção do colo vesical junto à próstata.

3.4 - Coleta do Sangue e do Tecido Prostático

Durante o procedimento cirúrgico os pacientes doaram 1g de tecido prostático do espécime cirúrgico, colhido em fragmentos de tamanho superior a 0,5cm durante a ressecção transuretral da próstata, ou através da obtenção de uma fatia de tecido prostático retirado da secção da glândula, imediatamente após o espécime ser removido por prostatectomia transvesical ou prostatectomia radical, e 3cc de sangue venoso foram colhidos de uma veia periférica. O sangue foi armazenado em tubos de ensaio de 10 ml contendo 05 ml de ácido perclórico a 10% e imersos em um recipiente de isopor com gelo. O tecido prostático foi prensado e colocado em nitrogênio líquido a cerca de 190 graus negativos. Esta técnica baixa a temperatura do tecido prostático para cerca de 90 graus centígrados negativos em um período menor que 0,1 segundo. O tecido prostático foi armazenado em um tanque de nitrogênio líquido para análise posterior.

3.5 - Preparação do Sangue e do Tecido Prostático

O tecido prostático foi então transformado em uma fina camada de pó com o auxílio de um conjunto de recipientes de porcelana (grau e pistilo), sempre acrescentando nitrogênio líquido para manter o tecido congelado. Tanto o tecido prostático em pó como o sangue venoso foram colocados em tubos de ensaio contendo ácido perclórico 0,75 M imersos em gelo no interior de um isopor. A imersão neste ácido inativa e precipita rapidamente as proteínas, que são removidas por centrifugação a 2000 rpm durante 10 minutos. O precipitado foi desprezado e o sobrenadante com ácido perclórico (extrato ácido) foi colocado em tubos de ensaio previamente pesados. Os tubos foram novamente pesados obtendo-se dessa forma um volume ácido. O indicador universal de ph foi adicionado ao volume ácido, juntamente com uma solução de hidróxido de potássio a 20%, até que o ph permanecesse entre 7 e 8. Os tubos foram repesados e centrifugados

a 2000 rpm durante 10 minutos, sendo então o sobrenadante um extrato neutro que serviu para análise dos metabólitos por métodos espectrofotométricos. Piruvato e acetoacetato têm que ser medidos logo após a neutralização, enquanto os outros metabólitos devem ser determinados dentro de, no máximo, duas semanas, desde que as amostras sejam congeladas e mantidas a 20 graus centígrados negativos.

3.6 - Determinação dos Metabólitos

Os metabólitos foram determinados tanto na próstata como no sangue periférico por métodos enzimáticos. Estes incluem os precursores da gliconeogênese piruvato e lactato; os corpos cetônicos acetoacetato e 3-hidroxiacetato; D-glicose; D-glicose-6-fosfato; glutamato; ATP. Antes de apresentar detalhes técnicos sobre os vários métodos empregados na determinação desses metabólitos, serão introduzidos os princípios básicos de análise enzimática.

Um ensaio enzimático é baseado no princípio de que uma reação específica em que há participação do substrato é completada com a redução de NAD^+/NADP ou oxidação de NADH/NADPH . Os nucleotídeos pirimidina (NAD^+ , NADP) absorvem luz a 260 nm, e no estado reduzido (NADH , NADPH) têm uma absorção adicional com o máximo de 340 nm. Portanto, através de medida de densidade óptica a 340 nm, a conversão enzimática do substrato pode ser acompanhada diretamente em uma cubeta no espectrofotômetro. Independentemente se NAD^+ aceita H^+ ou se NADH doa H^+ , a densidade óptica aumenta ou diminui em 6,22 unidades com a produção ou consumo de 01 mmol de NADH/NADPH .

Sabendo-se que, em uma reação enzimática específica, um micromol de substrato usualmente reage com um micromol de NAD^+/NADP (ou NADH/NADPH), a mudança na densidade óptica refletirá rigorosamente a quantidade de substrato consumido pela

reação. Sendo as condições do ensaio ótimas, a conversão do substrato é praticamente completa e a diferença da densidade óptica pode ser usada para calcular a concentração do substrato na próstata ou no sangue, multiplicando-se por um fator de diluição apropriado.

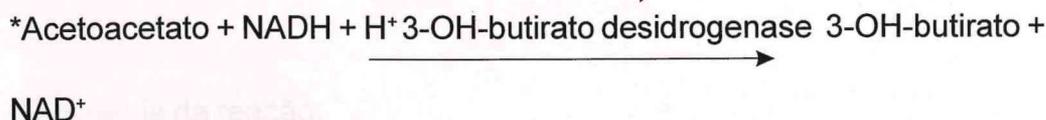
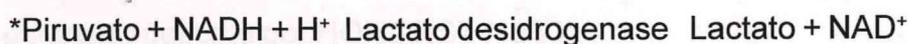
A especificidade de um ensaio enzimático depende da pureza da enzima, enquanto a precisão depende da realização do ensaio em condições ideais. A sensibilidade do ensaio enzimático é limitada pelo fato de que a conversão suficiente de NAD^+/NADP em NADH/NADPH ou vice-versa deve ocorrer para produzir uma mudança considerável na densidade óptica.

Os seguintes metabólitos foram medidos por métodos enzimáticos padrão como descritos a seguir:

3.6.1 - Determinação do piruvato e acetacetato

Piruvato e acetoacetato têm condições de ensaio similares e podem ser medidos seqüencialmente na mesma amostra e na mesma cubeta, de acordo com a combinação de métodos respectivamente descritos por HOHORST et al., (1959) e WILLIANSOON et al., (1962).

Sequência da reação:



O equilíbrio da primeira reação em pH 7 é suficientemente desviado para a direita, garantindo uma medida quantitativa dos níveis de piruvato desde que a concentração de NADH não seja menor que $0,01\text{mmol}$. Com o mesmo pH e com um excesso de NADH

compatível, pelo menos 98% do acetoacetato é reduzido para 3-hidroxiacetato. No entanto, devido à baixa atividade da preparação de 3-hidroxiacetato desidrogenase, a segunda reação ocorre com uma velocidade menor que a primeira.

Solução tampão para o ensaio

10 ml de fosfato de potássio 0,1M, pH 6,9

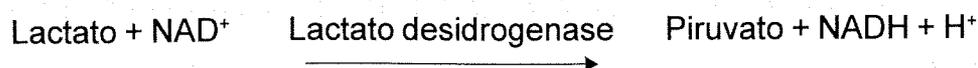
0,1 ml de NAD⁺ 0,5%

Uma solução fresca foi preparada para cada ensaio. O volume total em cada cubeta foi de 2 ml, consistindo de 1 ml da amostra contendo ácido perclórico neutralizado e 1 ml de solução tampão. A cubeta para controle continha 1 ml de água destilada e 1 ml da solução tampão do ensaio. As cubetas foram então lidas antes e 10 minutos após a adição de 0,01 ml de lactato-desidrogenase a 340 nm. Em seguida, adicionou-se 0,01 ml de 3-hidroxiacetato desidrogenase em cada cubeta, que foram lidas novamente após 35 e 45 minutos.

3.6.2 - Determinação do L- (+) - Lactato

As concentrações de lactato foram determinadas na próstata e sangue de acordo com o método descrito por HOHORST (1963).

Seqüência da reação:



O equilíbrio dessa reação ocorre no lado do lactato e NAD^+ . No entanto, para garantir a completa conversão do lactato, os produtos da reação devem ser removidos. Prótons são aprisionados por uma reação alcalina; o piruvato reage com o hidrato de hidrazina na solução tampão para formar piruvato hidrazona e, em adição, um grande excesso de NAD^+ e enzima é usado para se obter rapidamente um ponto final da reação. A lactato desidrogenase reage somente com L- (+) -lactato e isto oferece especificidade para o ensaio.

Solução tampão para o ensaio:

40ml de Tris 0,2M

05ml de Hidrato de Hidrazina 100%

25mg de EDTA

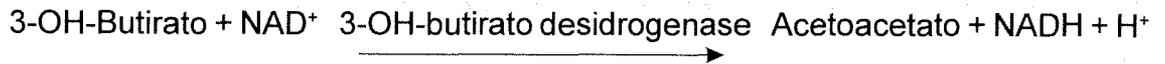
Completa-se para 100ml com água destilada

O pH da solução tampão foi ajustado para 9,5 com ácido hidrocloreico 5M, e a solução pôde ser estocada por até duas semanas a 4 graus centígrados. No início do ensaio, 01ml de NAD^+ 1% foi adicionado a cada 10 ml de solução tampão. O volume total em cada cubeta foi de 02ml, consistindo de 0,2ml da amostra neutralizada, 0,8ml de água e 01ml de solução tampão de NAD^+ 1%. Todas as cubetas foram lidas a 340nm antes e 35 e 45 minutos após a adição de 0,02ml da enzima lactato desidrogenase.

3.6.3 - Determinação de D- (-) -Hidroxitirato

As concentrações sanguíneas e prostáticas de 3-hidroxitirato foram determinadas de acordo com o método descrito por WILLIAMSON et al. (1962).

Seqüência da reação:



O equilíbrio da reação com pH 8 é alcançado quando aproximadamente 40% do 3-hidroxi-butirato é oxidado para acetoacetato. No entanto, a presença de hidrazina na solução tampão aprisiona o acetoacetato formado como uma hidrazona e a reação segue quantitativamente da esquerda para a direita.

Solução tampão para o ensaio:

70ml de solução tampão Tris 0,1M, pH 8,5

0,25ml de hidrato de hidrazina 100%

25mg de EDTA

Completa-se para 100ml com água destilada

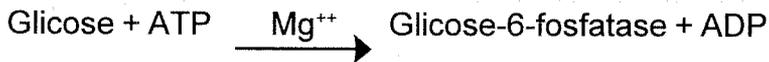
O pH da solução tampão do ensaio foi ajustado para 8,5 com ácido hidroclicóric 5M e a solução pôde ser armazenada por até duas semanas a 4 graus centígrados. Antes de iniciar o ensaio, 1ml de NAD 1% foi adicionado a 10ml de solução tampão. O volume total em cada cubeta foi de 2ml, consistindo de 0,5ml da amostra neutralizada, 0,5ml de água destilada e 1ml de solução tampão com NAD⁺. As cubetas foram lidas a 340nm antes e 50 e 60 minutos após a adição de 0,01ml da enzima 3-hidroxi-butirato desidrogenase.

3.6.4 - Determinação de D-glicose

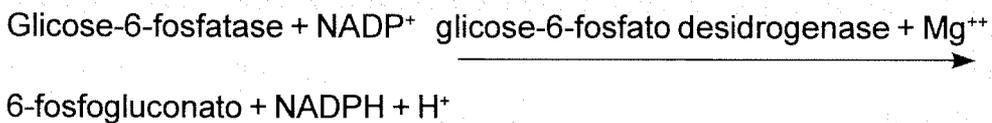
A glicose no sangue e na próstata foi determinada de acordo com o método descrito por SLEIN (1963).

Seqüência da reação:

a) Reação auxiliar



b) Reação indicadora



Com o pH 7,5, o equilíbrio para a reação iniciadora é desviado para a direita, o que garante o término completo de ambas as reações, desde que a glicose-6-fosfato formada na reação anterior seja rapidamente usada na reação seguinte. Ainda que a hexoquinase catalise a fosforilação de vários outros monossacarídeos, a especificidade do ensaio provém da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) que não reage com outras hexoses ou pentoses que não a glicose-6-fosfato.

Solução tampão para o ensaio:

20ml de tampão Tris 0,1M, pH 8

02ml de cloreto de magnésio 0,1M

02ml de ATP 0,01M

02ml de NAD a 1%

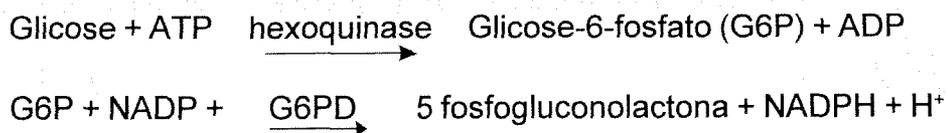
03ml de G6PD (01mg/ml)

Esta solução foi renovada para cada ensaio. O volume total para cada cubeta foi de 02ml consistindo em 0,1ml da amostra neutralizada, 0,9ml de água destilada, e 01ml da solução tampão do ensaio. A cubeta controle continha 01ml de água destilada e 01ml da solução tampão. Todas as cubetas foram lidas a 340nm antes e 10 e 15 minutos após a adição de 0,01ml de hexoquinase.

3.6.5 - Determinação da Adenosina 5' Trifosfato e D-glicose-6-fosfato

A adenosina-5'-trifosfato (ATP) e a glicose-6-fosfato foram determinadas com a combinação dos métodos descritos por LAMPRECHT & HOHORST (1963), usando a mesma cubeta. A hexoquinase fosforila a glicose com a ATP na presença de Mg^{++} produzindo glicose-6-fosfato. A glicose-6-fosfato desidrogenase catalisa a oxidação da glicose-6-fosfato com NADP. Cada mol de ATP forma 01mol de NADPH.

Seqüência da reação:



Na presença de concentrações equivalentes de glicose e Mg^{++} , a ATP é virtualmente convertida quantitativamente para ADP pela hexoquinase. O equilíbrio da reação da glicose-6-fosfato tende para a direita.

Solução tampão para o ensaio:

50ml de Tris 0,1M, pH 7,4

50mg de NADP

10ml de $MgCl_2$ 0,1M

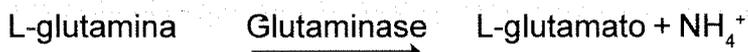
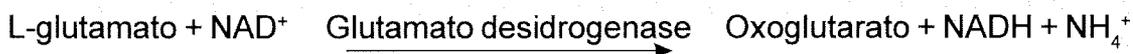
2,5ml de glicose 0,1M

Esta solução foi renovada para cada ensaio. O volume total em cada cubeta foi de 02ml, consistindo em 0,5ml do extrato ácido da próstata, 0,5ml de água destilada e 01ml da solução tampão. A cubeta controle continha 01ml de água destilada e 01ml de solução tampão. Todas as cubetas foram lidas a 340nm antes e 05 e 10 minutos após a adição de 0,005ml de glicose-6-fosfato desidrogenase e subseqüentemente 10 e 15 minutos após a adição de hexoquinase (0,005ml).

3.6.6 - Determinação do L-glutamato

O glutamato prostático e sanguíneo foi determinado de acordo com o método descrito por BERNT & BERGMAYER (1963).

Seqüência da reação:



Solução tampão para o ensaio:

02ml de hidrato de hidrazina 80%

20ml de Tris 0,2M

25mg de EDTA

O volume foi completado para 40ml com água destilada e o pH foi ajustado para 9 usando ácido hidroclicóric 5M. A solução pôde ser armazenada por duas semanas a 4

graus centígrados. Para serem usados no ensaio, o NAD (01mg/ml) e o ADP (0,5mg/ml) foram adicionados à solução tampão. O volume total por cubeta foi de 02ml consistindo em 01 ml de extrato ácido prostático e 01ml da solução tampão. A cubeta controle continha 01ml de água destilada e 01ml da solução tampão. As cubetas foram lidas a 340nm antes e 30 e 40 minutos após a adição de glutamato desidrogenase.

3.7 - Cálculos dos Metabólitos no Sangue e na Próstata

Todos os cálculos dos metabólitos são baseados nas alterações de densidade óptica medidas a 340nm nas amostras das cubetas, seguidas após adição da enzima e subtraídas das mudanças inespecíficas que podem ocorrer nas cubetas de controle.

Portanto:

*** Diferença densidade óptica (DDO) = (Alteração da absorbância da amostra na cubeta) - (Alteração da absorbância na cubeta controle).**

Desde que o coeficiente molar de extinção de NADH é 6,22 cm²/mmol, a quantidade de substrato na cubeta é igual a (DDO/6,22) X volume total na cubeta. Este resultado é então multiplicado por um fator de diluição para cada amostra, resultando na concentração do substrato.

No sangue:

(Peso do sangue + HClO₄/peso do sangue) X (peso do extrato neutro/peso do extrato ácido) X (volume total na cubeta/volume extrato neutro na cubeta) X (DDO/6,22) = mmol do metabólito/ g de tecido prostático.

Na próstata:

$(\text{peso da próstata} + \text{HClO}_4 / \text{peso da próstata}) \times (\text{peso do extrato neutro} / \text{peso do extrato ácido}) \times (\text{volume total na cubeta} / \text{volume do extrato neutro na cubeta}) \times (\text{DDO} / 6,22) = \text{mmol do metabólito} / \text{g de tecido próstático}.$

3.7 - Análise Estatística

Os resultados experimentais foram expressos como média \pm E.P.M. acompanhados pelo número de observações (n). A significância estatística foi calculada de acordo com o teste Mann-Whitney, Minitab Statistical Software 8.2 produzido pela Minitab INC. para Macintosh, obedecendo aos níveis de significância de $p < 0,05$.

Figura 1
Alterações na Concentração de Piruvato no Sangue
de Pacientes Portadores de Adenoma



4 - RESULTADOS

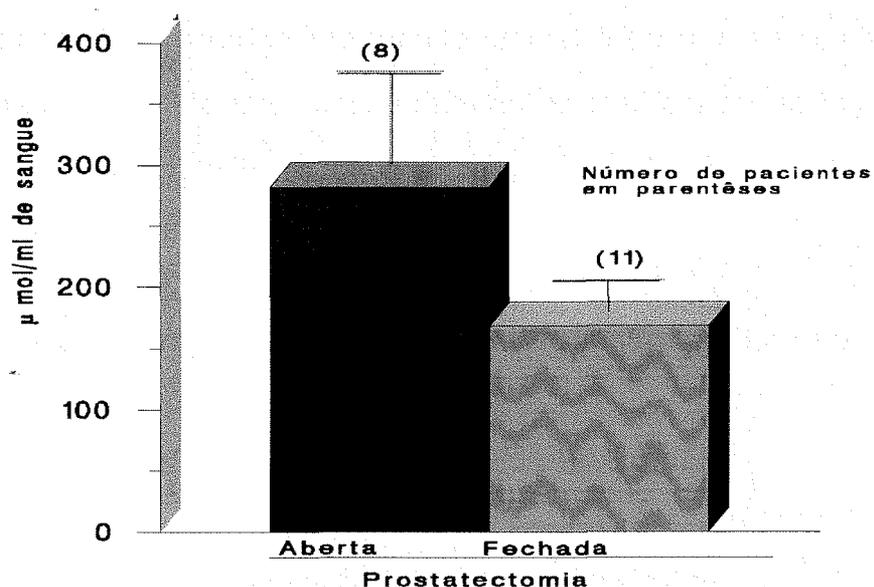
4.1 - Alterações na concentração de metabólitos no sangue e tecido prostático de pacientes portadores de adenoma e adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada

4.1.1 - Alterações na concentração de metabólitos no sangue de pacientes portadores de adenoma submetidos a prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada

Não houve diferenças significativas na concentração de piruvato sanguíneo nos pacientes portadores de adenoma submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada (Figura 1).

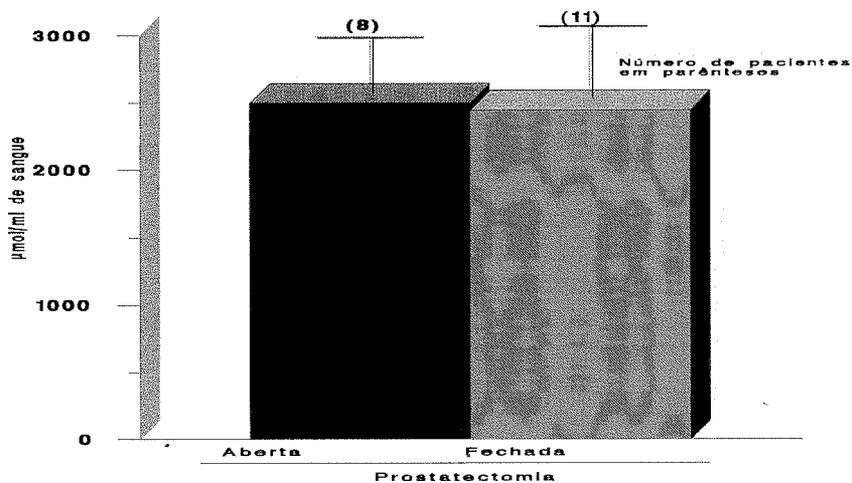
Figura 1

Alterações na Concentração de Piruvato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma



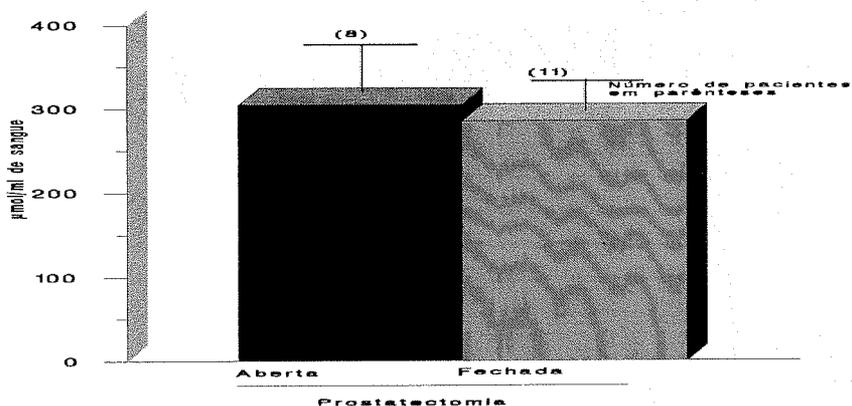
Quando comparados os resultados entre prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração de lactato sanguíneo em pacientes portadores de adenoma (Figura 2).

Figura 2
Alterações na Concentração de Lactato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma



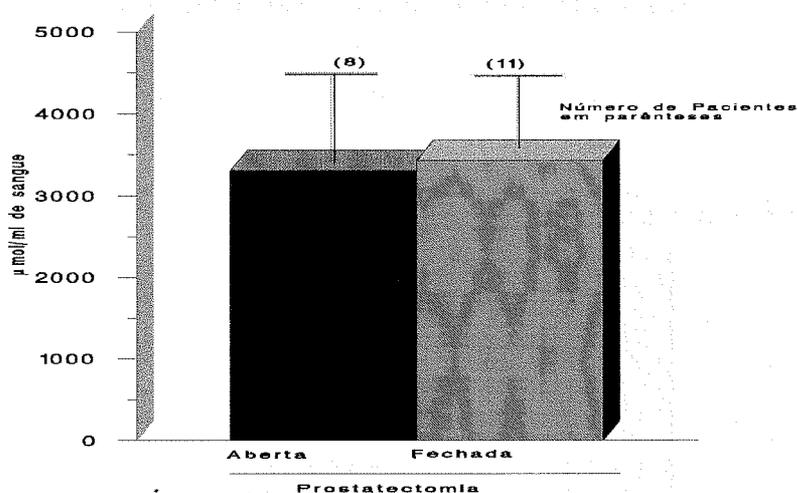
Os pacientes portadores de adenoma quando submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada não apresentaram alterações significativas na concentração do glutamato sanguíneo (Figura 3).

Figura 3
Alterações na Concentração de Glutamato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma



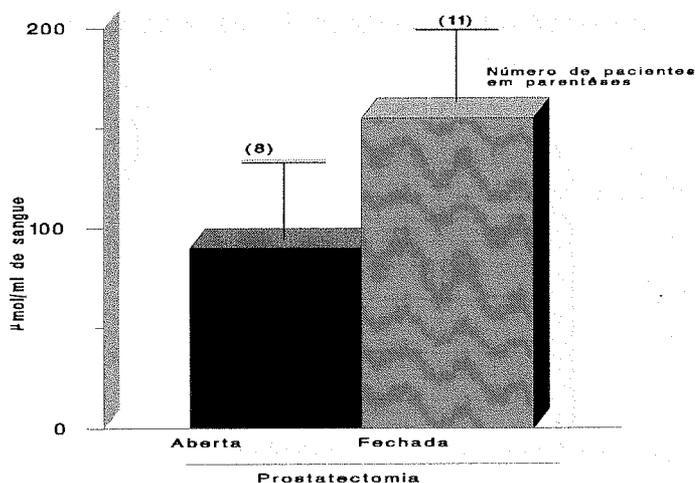
A opção de realizar prostatectomia por via aberta ou fechada não interferiu na concentração de glicose no sangue de pacientes portadores de adenoma (Figura 4).

Figura 4
Alterações na Concentração de Glicose no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma



A concentração de acetoacetato no sangue de pacientes portadores de adenoma não se alterou quando comparadas prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada (Figura 5).

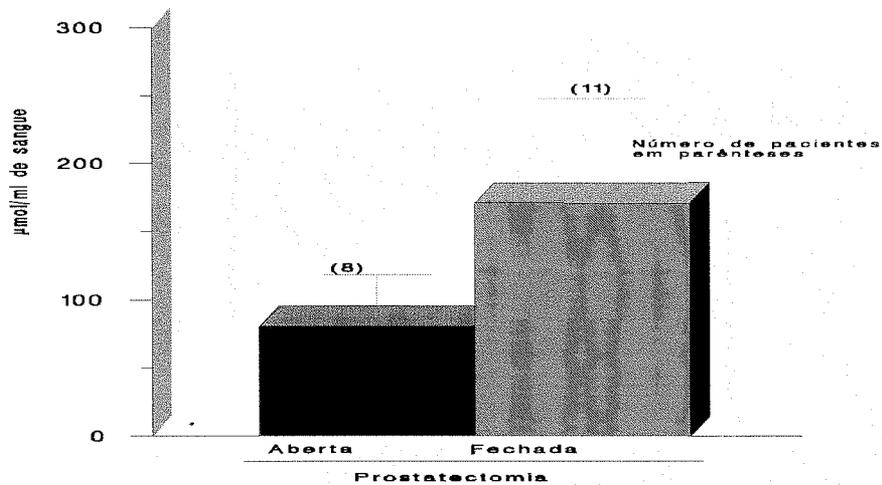
Figura 5
Alterações na Concentração de Acetoacetato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma



Não houve diferenças significativas na concentração sanguínea de 3-hidroxiacetil-CoA nos pacientes portadores de adenoma submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada (Figura 6).

Figura 6

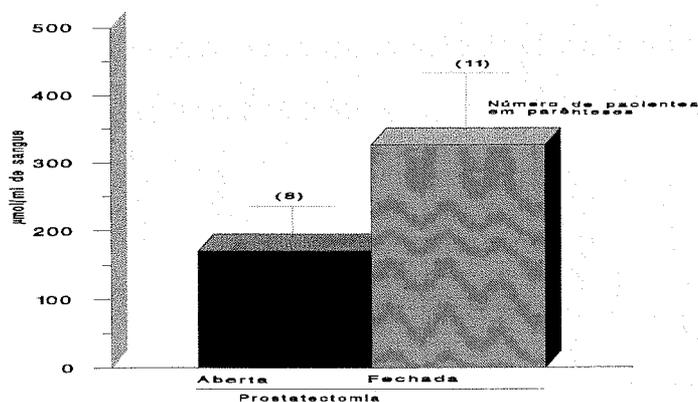
Alterações na Concentração de 3-Hidroxiacetil-CoA no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma



Quando comparados os resultados entre prostatectomia aberta versus prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração dos corpos cetônicos no sangue de pacientes portadores de adenoma (Figura 7).

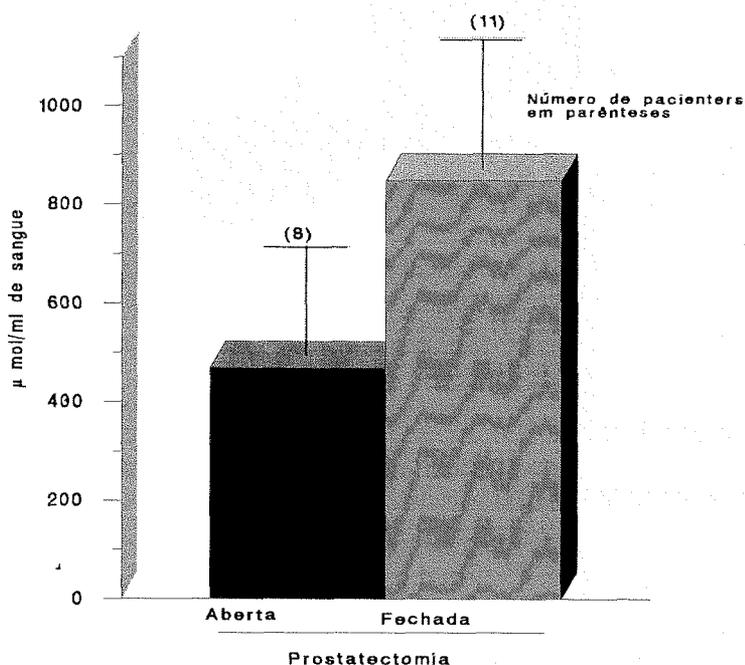
Figura 7

Alterações na Concentração dos Corpos Cetônicos no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma



Os pacientes portadores de adenoma quando submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada não apresentaram alterações significativas na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no sangue (Figura 8).

Figura 8
Alterações na Relação Acetoacetato/3-Hidroxiacetato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma

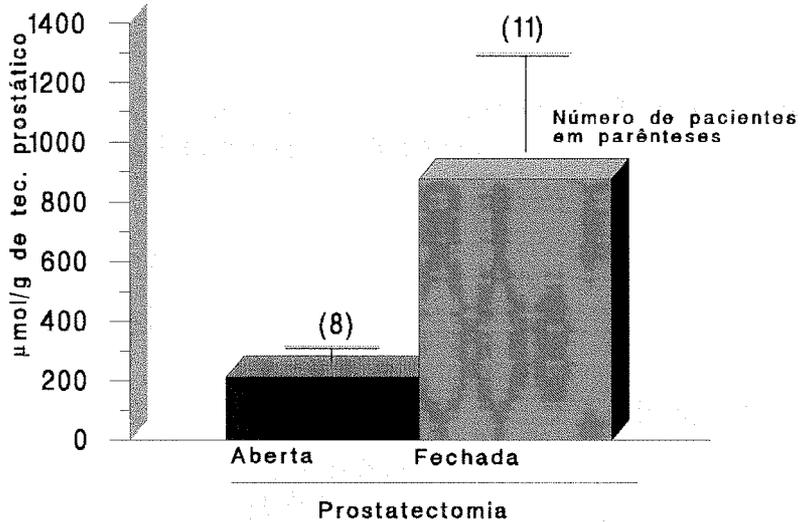


4.1.2 - Alterações na concentração de metabólitos no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma submetidos a prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada

Não houve diferenças significativas na concentração de piruvato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma submetidos a prostatectomia aberta ou prostatectomia fechada (Figura 9).

Figura 9

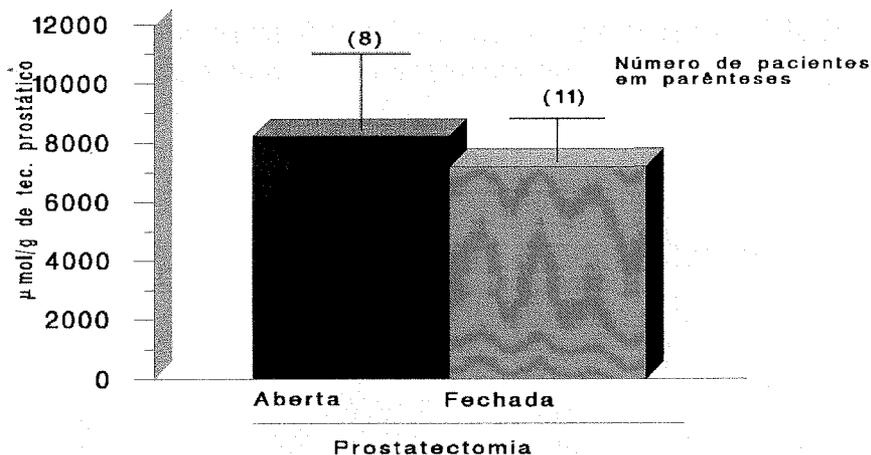
Alterações na Concentração de Piruvato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma



Quando comparados os resultados obtidos em pacientes submetidos a prostatectomia aberta versus prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração de lactato no tecido prostático destes pacientes (Figura 10).

Figura 10

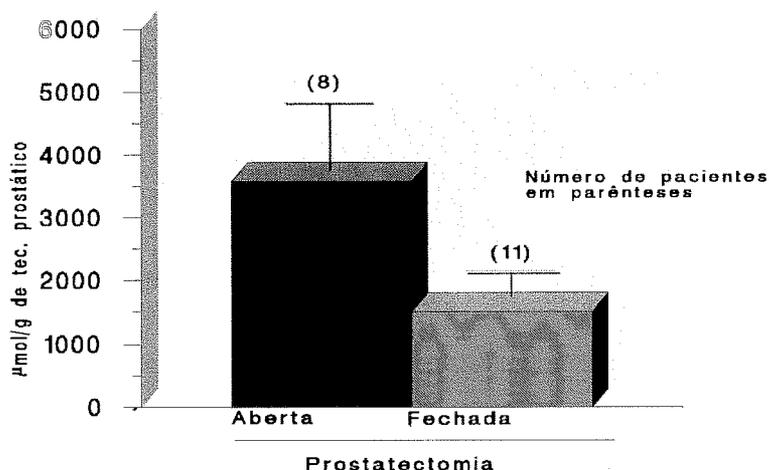
Alterações na Concentração de Lactato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma



Os pacientes portadores de adenoma quando submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada não apresentaram alterações significativas na concentração do glutamato no tecido prostático (Figura 11).

Figura 11

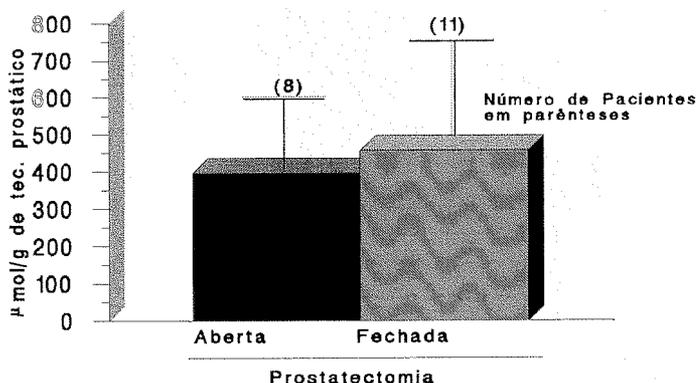
Alterações na Concentração do Glutamato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma



A opção de realizar prostatectomia por via aberta ou fechada não interferiu na concentração do glicose-6-fosfato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma (Figura 12).

Figura 12

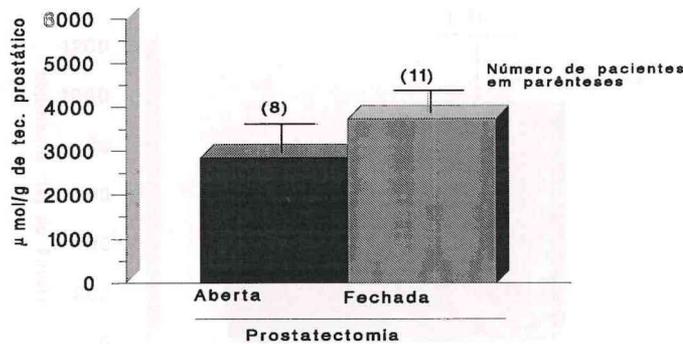
Alterações na Concentração de Glicose-6-fosfato no Tecido Prostático de Pacientes portadores de Adenoma



A concentração de glicose no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma não se alterou quando realizada prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada (Figura 13).

Figura 13

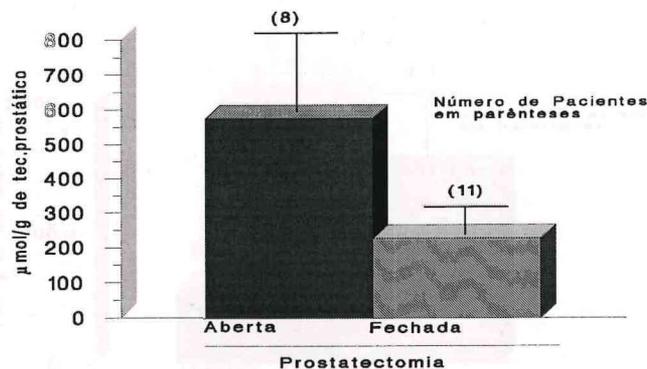
Alterações na Concentração de Glicose no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma



Não houve diferenças significativas na concentração de acetoacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma submetidos a prostatectomia aberta ou prostatectomia fechada (Figura 14).

Figura 14

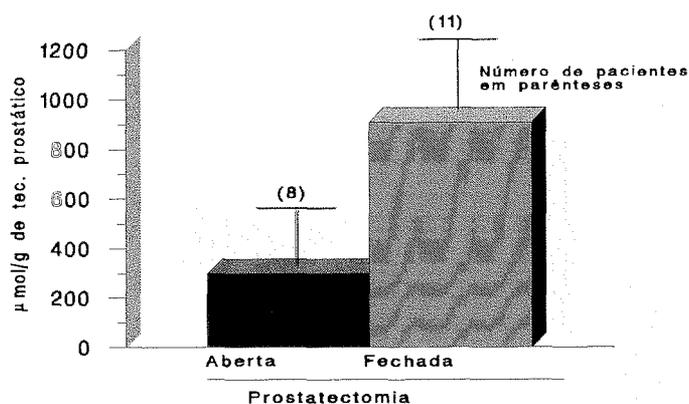
Alterações na Concentração de Acetoacetato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma



Quando comparados os resultados entre prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração de 3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma (Figura 15).

Figura 15

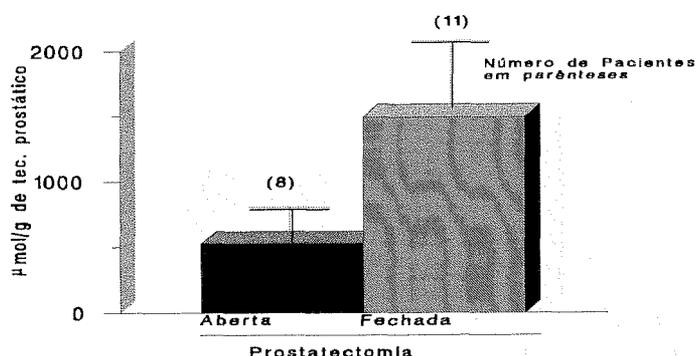
Alterações na Concentração de 3-Hidroxiacetato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma



Os pacientes portadores de adenoma quando submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada não apresentaram alterações significativas na concentração dos corpos cetônicos no tecido prostático (Figura 16).

Figura 16

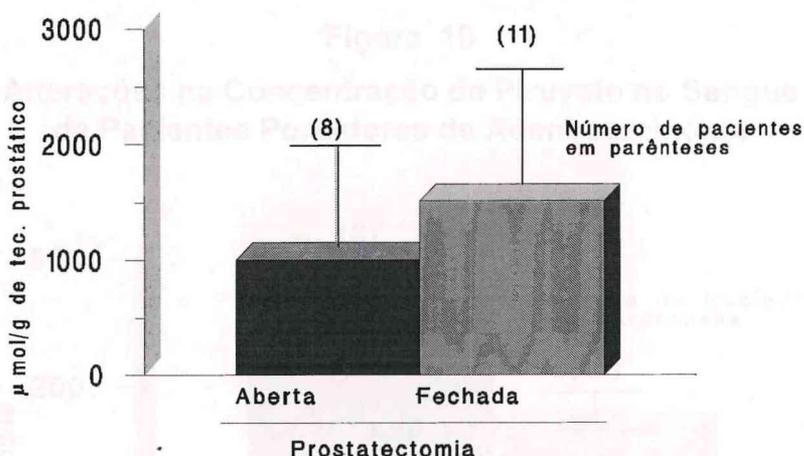
Alterações na Concentração dos Corpos Cetônicos no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma



Não houve diferenças significativas na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada (Figura 17).

Figura 17

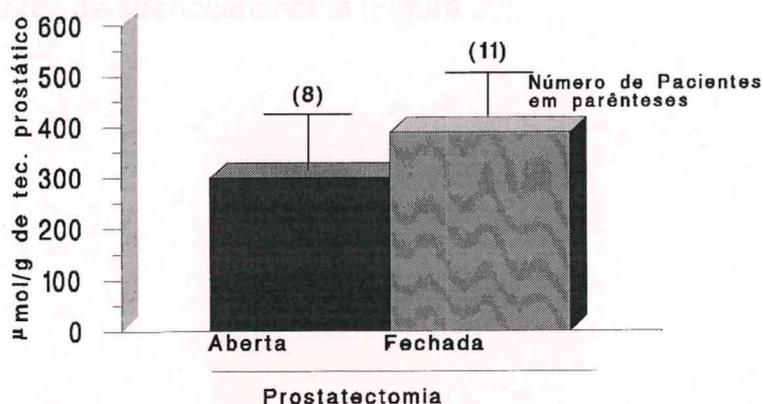
Alterações na Relação Acetoacetato/3-Hidroxiacetato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma



Quando comparados os resultados entre prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração de ATP no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma (Figura 18).

Figura 18

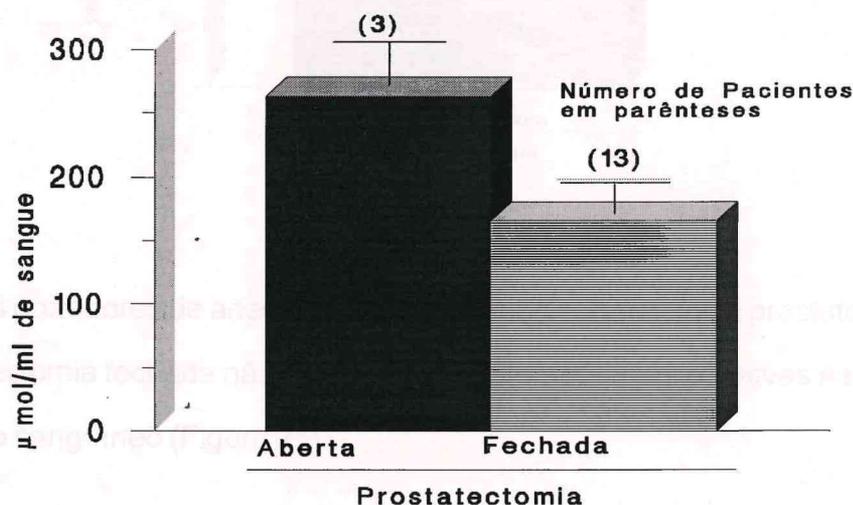
Alterações na Concentração de ATP no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma



4.1.3 - Alterações na concentração de metabólitos no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada

Não houve diferenças significativas na concentração de piruvato sanguíneo nos pacientes portadores de adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta ou prostatectomia fechada (Figura 19).

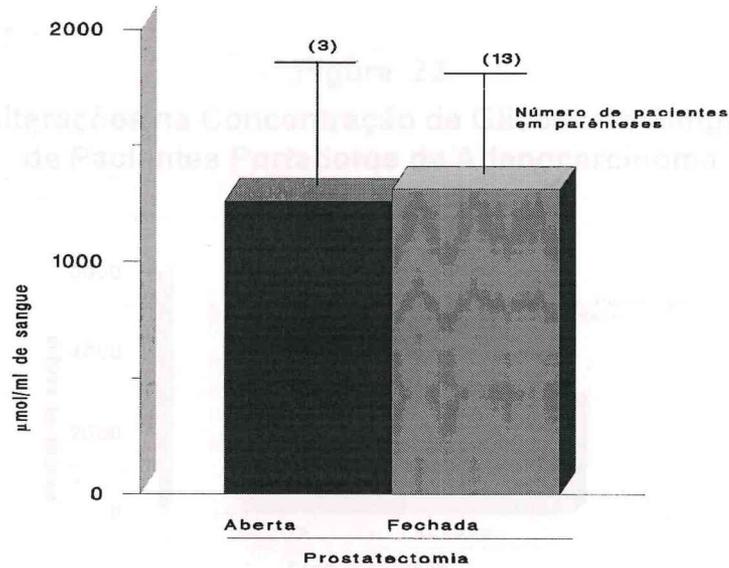
Figura 19
Alterações na Concentração de Piruvato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Quando comparados os resultados entre prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração de lactato no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 20).

Figura 20

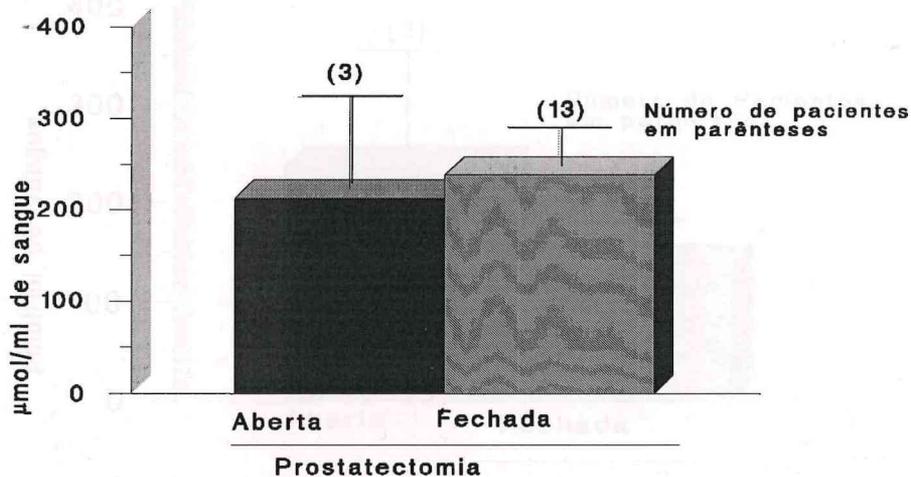
Alterações na Concentração de Lactato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Os pacientes portadores de adenocarcinoma quando submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada não apresentaram alterações significativas na concentração de glutamato sanguíneo (Figura 21).

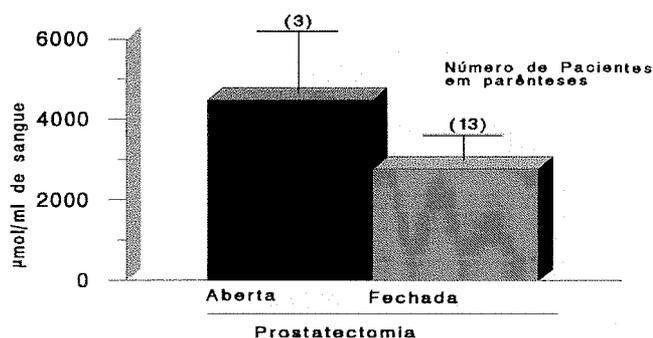
Figura 21

Alterações na Concentração de Glutamato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



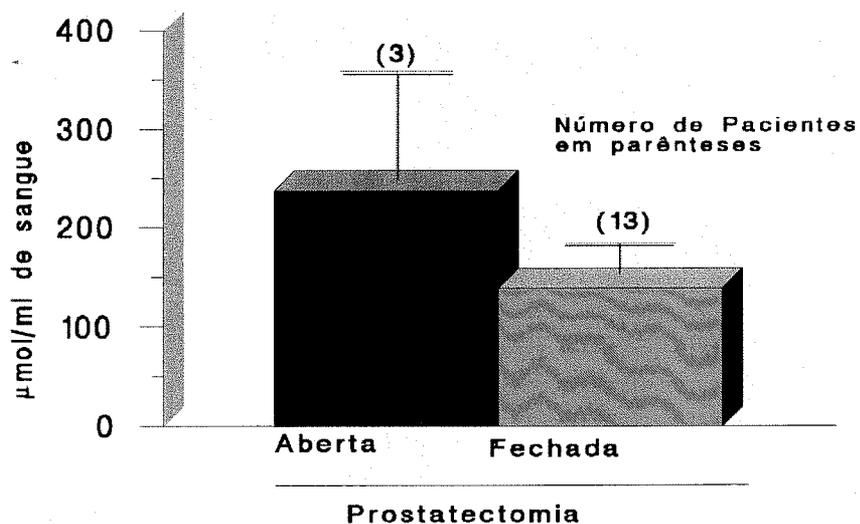
A opção de realizar prostatectomia por via aberta ou fechada não interferiu na concentração de glicose do sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 22).

Figura 22
Alterações na Concentração de Glicose no Sangue de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



A concentração de acetoacetato no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma não se alterou quando comparadas prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada (Figura 23).

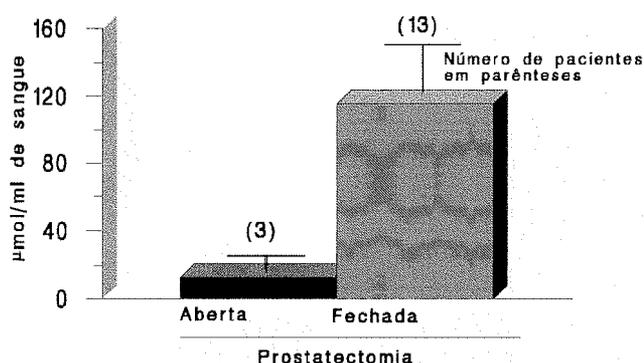
Figura 23
Alterações na Concentração de Acetoacetato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Não houve diferenças significativas na concentração de 3-hidroxiacetil-CoA sanguíneo nos pacientes portadores de adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada (Figura 24).

Figura 24

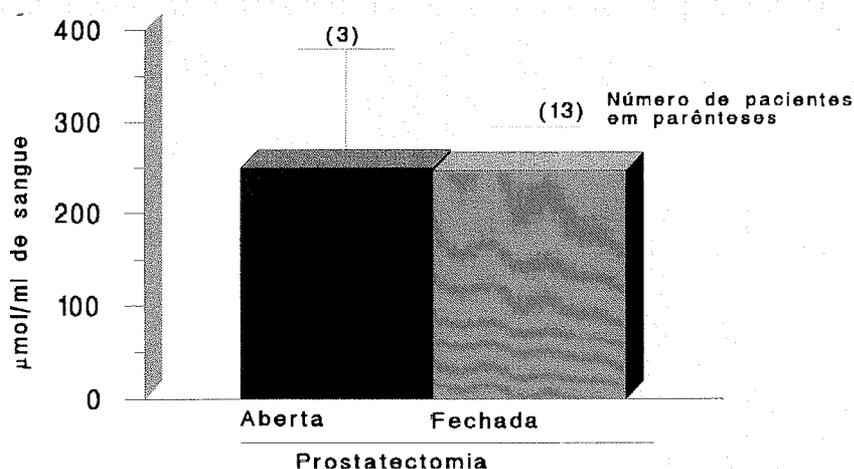
Alterações na Concentração de 3-Hidroxiacetil-CoA no Sangue de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Quando comparados os resultados entre prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração de corpos cetônicos no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 25).

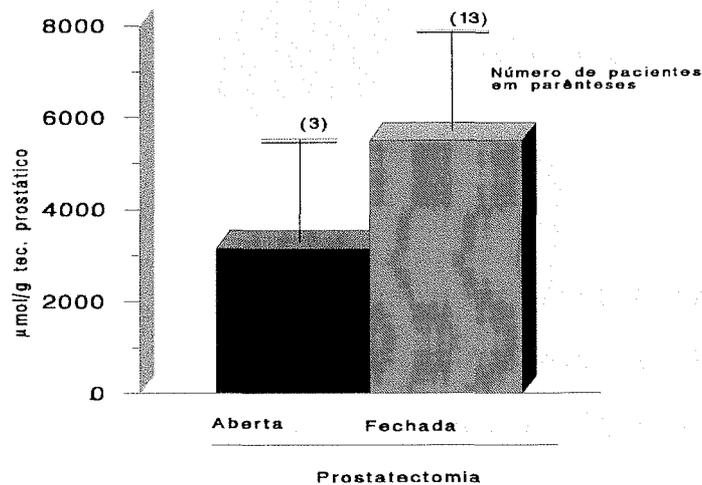
Figura 25

Alterações na Concentração dos Corpos Cetônicos no Sangue de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Os pacientes portadores de adenocarcinoma quando submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada não apresentaram alterações significativas na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato sanguíneo (Figura 26).

Figura 26
Alterações na Relação Acetoacetato/3-Hidroxiacetato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma

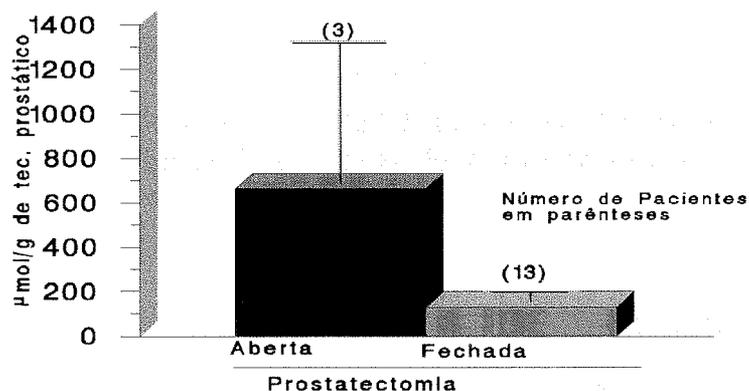


4.1.4 - Alterações na concentração de metabólitos no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada

Não houve diferenças significativas na concentração de piruvato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta ou prostatectomia fechada (Figura 27).

Figura 27

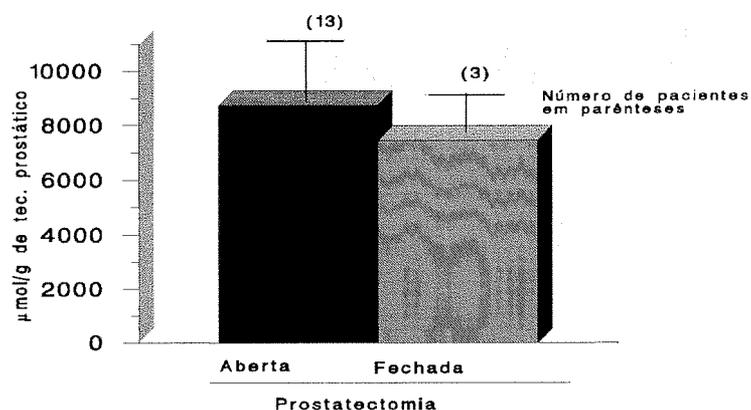
Alterações na Concentração de Piruvato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Quando comparados os resultados entre prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração de lactato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 28).

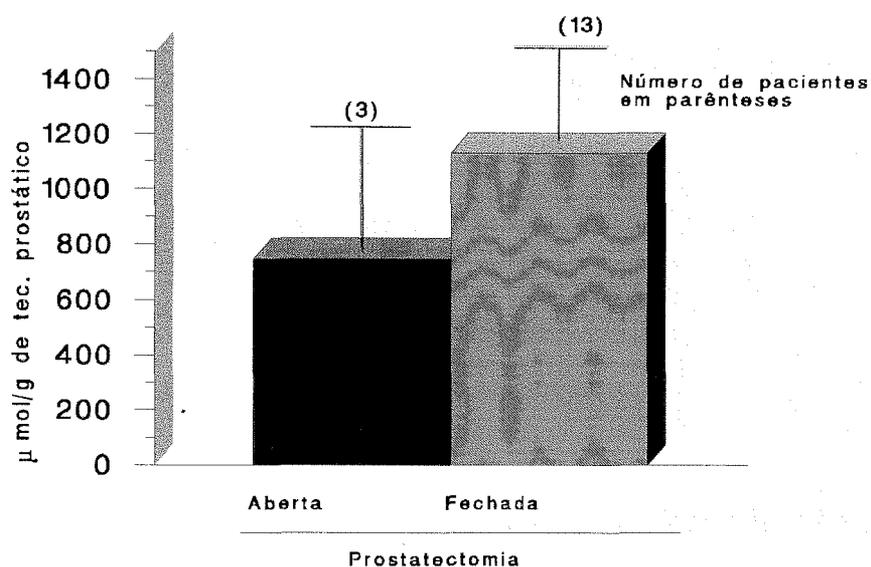
Figura 28

Alterações na Concentração de Lactato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Os pacientes portadores de adenocarcinoma quando submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada não apresentaram alterações significativas na concentração do glutamato no tecido prostático (Figura 29).

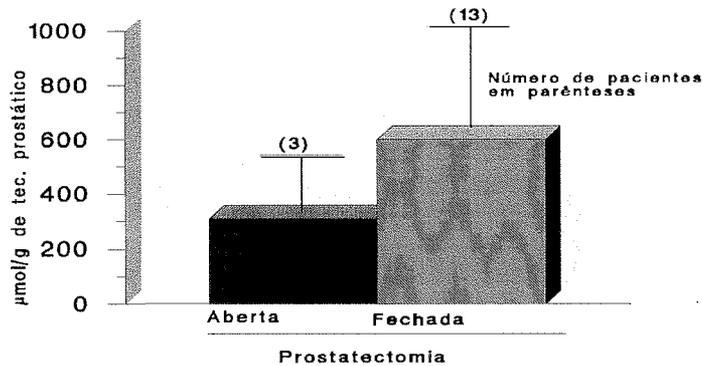
Figura 29
Alterações na Concentração de Glutamato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



A concentração de glicose-6-fosfato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma não se alterou quando comparadas prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada (Figura 30).

Figura 30

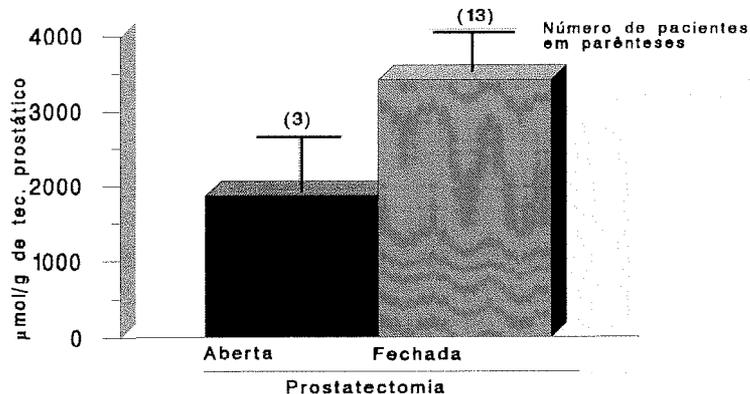
Alterações na Concentração de Glicose-6-Fosfato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



A opção de realizar prostatectomia por via aberta ou fechada não interferiu na concentração de glicose do tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 31).

Figura 31

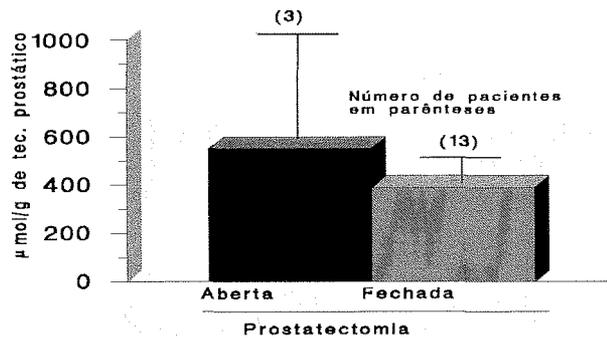
Alterações na Concentração de Glicose no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



A concentração de acetoacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma não se alterou quando comparadas prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada (Figura 32).

Figura 32

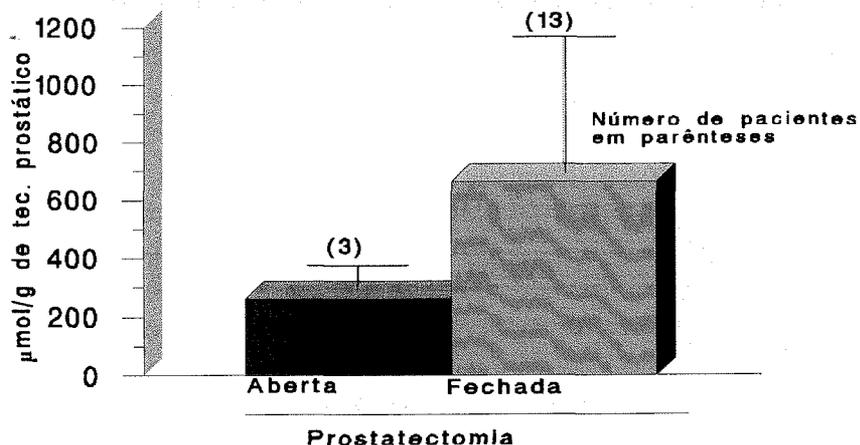
Alterações na Concentração de Acetoacetato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Não houve diferenças significativas na concentração de 3-hidroxiacetato no tecido prostático dos pacientes portadores de adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta ou prostatectomia fechada (Figura 33).

Figura 33

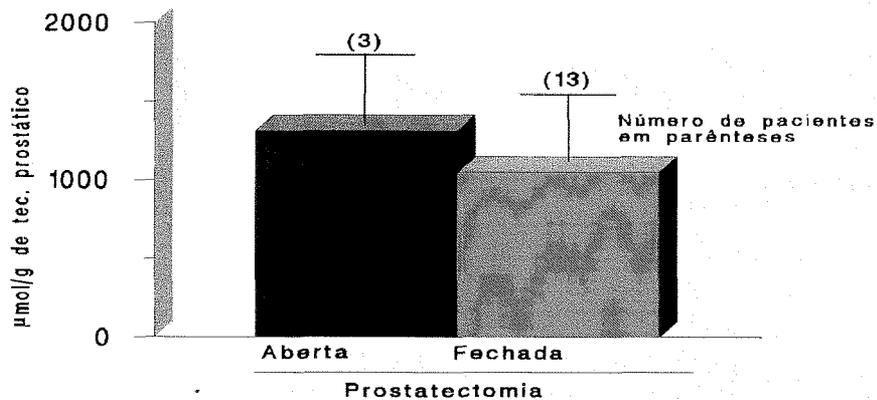
Alterações na Concentração de 3-Hidroxiacetato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Quando comparados os resultados entre prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração dos corpos cetônicos no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 34).

Figura 34

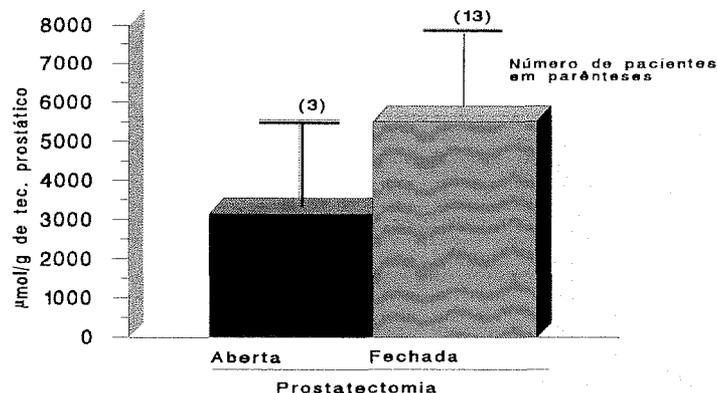
Alterações na Concentração dos Corpos Cetônicos no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Os pacientes portadores de adenocarcinoma quando submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada não apresentaram alterações significativas na relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no tecido prostático (Figura 35).

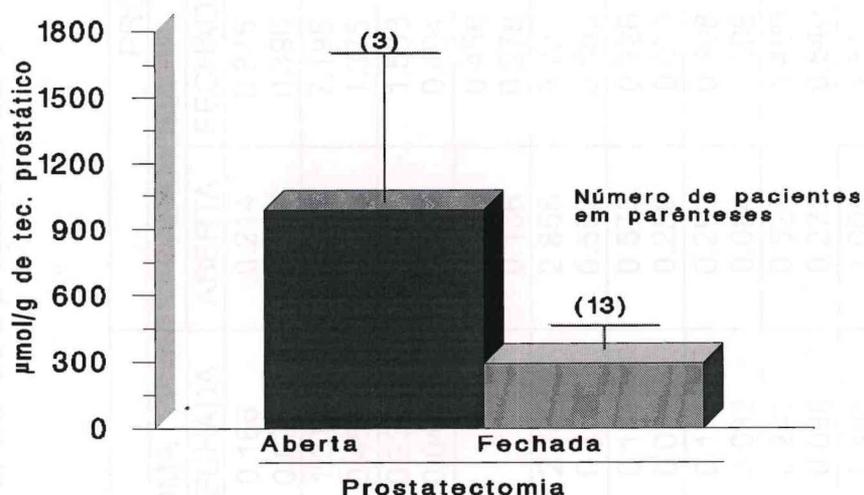
Figura 35

Alterações na Relação Acetoacetato/3-Hidroxiacetato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



Quando comparados os resultados entre prostatectomia aberta *versus* prostatectomia fechada, não houve alterações significativas na concentração de ATP no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 36).

Figura 36
Alterações na Concentração dos ATP no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenocarcinoma



A tabela 1 apresenta os resultados, em forma compilada, dos gráficos expostos anteriormente, relacionando as concentrações de metabólitos dos pacientes portadores de adenoma e adenocarcinoma submetidos a prostatectomia aberta ou fechada.

Tabela 1 - Alterações na concentração de metabólitos no sangue e tecido prostático de pacientes submetidos a prostatectomia aberta ou a prostatectomia fechada.

	SANGUE				PRÓSTATA			
	ADENOMA		CARCINOMA		ADENOMA		CARCINOMA	
	ABERTA	FECHADA	ABERTA	FECHADA	ABERTA	FECHADA	ABERTA	FECHADA
PIRUVATO	0.282	0.168	0.263	0.166	0.214	0.875	0.663	0.132
	0.085	0.028	0.035	0.025	0.067	0.390	0.629	0.036
LACTATO	2.496	2.442	6.257	1.310	8.205	7.195	7.430	8.735
	0.423	0.557	0.555	0.454	2.553	1.375	1.430	2.153
GLUTAMATO	0.304	0.285	0.213	0.238	3.586	1.503	0.747	1.128
	0.003	0.038	0.100	0.043	1.095	0.494	0.442	0.354
GLI6P	-	-	-	-	0.395	0.456	0.307	0.595
					0.186	0.278	0.207	0.394
GLICOSE	3.306	3.431	4.457	2.760	2.856	3.727	1.860	3.415
	1.073	0.922	1.578	0.702	0.597	0.503	0.713	0.568
ACAC	0.090	0.155	0.237	0.138	0.573	0.226	1.050	0.389
	0.039	0.040	1.112	0.035	0.286	0.075	0.452	0.101
3OHBU	0.080	0.170	0.013	0.115	0.299	0.908	0.260	0.659
	0.030	0.078	0.009	0.032	0.084	0.308	0.084	0.479
CC	0.170	0.325	0.250	0.247	0.525	1.490	1.310	1.048
	0.052	0.095	0.120	0.038	0.235	0.540	0.442	0.455
R.ACAC/OHBU	0.468	0.848	3.144	5.493	1.006	1.512	3.144	5.493
	0.219	0.265	2.201	2.200	0.901	1.072	2.201	2.200
ATP	-	-	-	-	0.289	0.387	0.987	0.291
					0.109	0.191	0.676	0.130

Resultados expressos como média +/- erro padrão da média. Mann-Whitney Test.

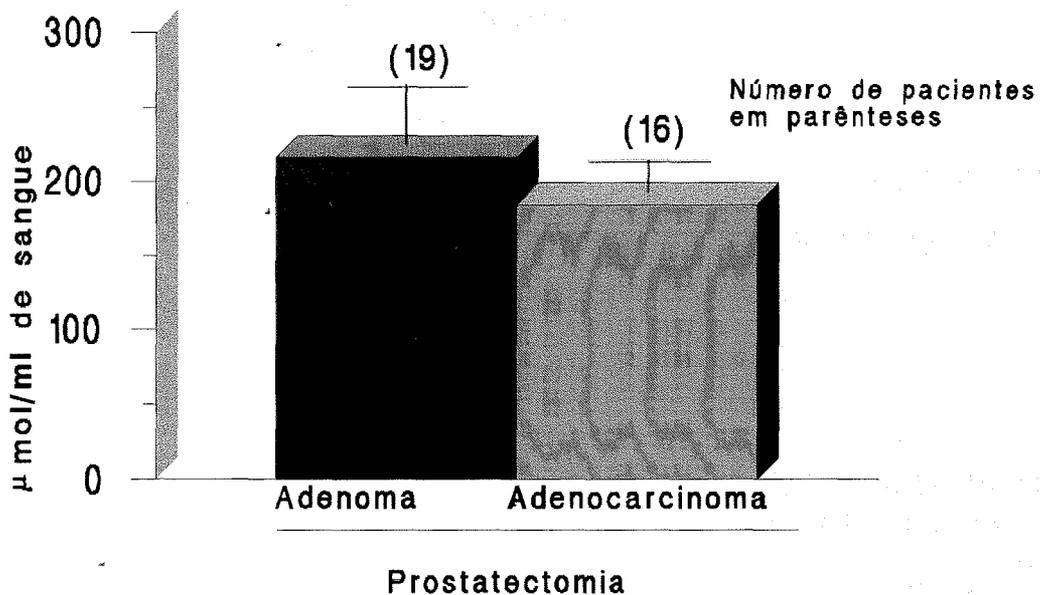
4.2 - Alterações na concentração de metabólitos no sangue e tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* adenocarcinoma da próstata

4.2.1 - Alterações na concentração de metabólitos no sangue de pacientes portadores de adenoma *versus* adenocarcinoma prostáticos

Não houve diferenças significativas na concentração sanguínea de piruvato nos pacientes portadores de adenoma da próstata quando comparados a pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata (Figura 37).

Figura 37

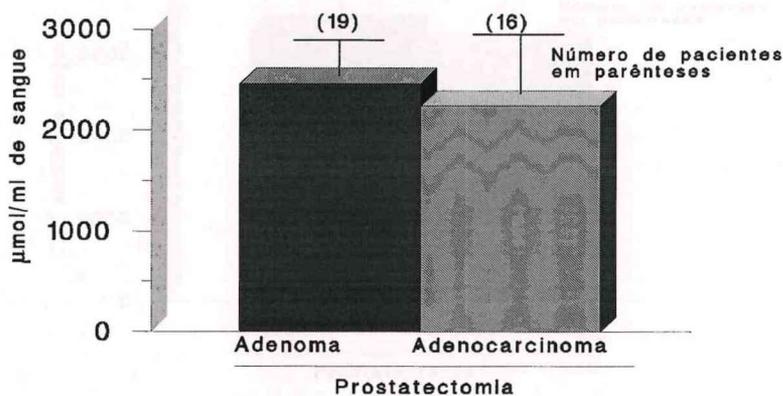
Alterações na Concentração de Piruvato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma da Próstata *versus* Adenocarcinoma Prostático



Quando comparados os resultados entre pacientes portadores de adenoma *versus* adenocarcinoma, não houve alterações significativas na concentração de lactato sanguíneo nestes pacientes (Figura 38).

Figura 38

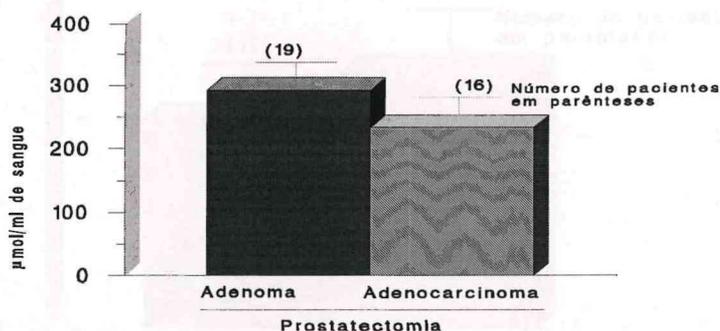
Alterações na Concentração de Lactato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma da Próstata *versus* Adenocarcinoma Prostático



Os pacientes portadores de adenoma prostático comparados com aqueles portadores de adenocarcinoma prostático não apresentaram alterações significativas na concentração sanguínea de glutamato (Figura 39).

Figura 39

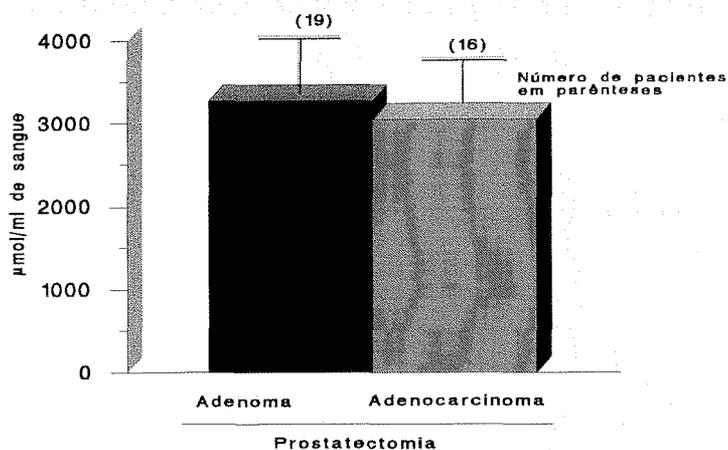
Alterações na Concentração de Glutamato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma da Próstata *versus* Adenocarcinoma Prostático



A concentração de glicose sanguínea não teve alteração significativa quando comparados adenoma *versus* adenocarcinoma prostáticos (Figura 40).

Figura 40

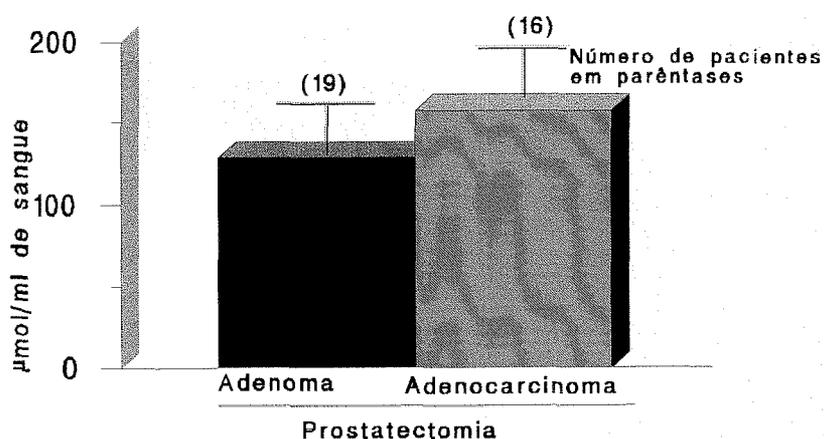
Alterações na Concentração de Glicose no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma da Próstata *versus* Adenocarcinoma Prostático



Não houve diferenças significativas na concentração de acetoacetato sanguíneo nos pacientes portadores de adenoma da próstata quando comparados a adenocarcinoma prostático (Figura 41).

Figura 41

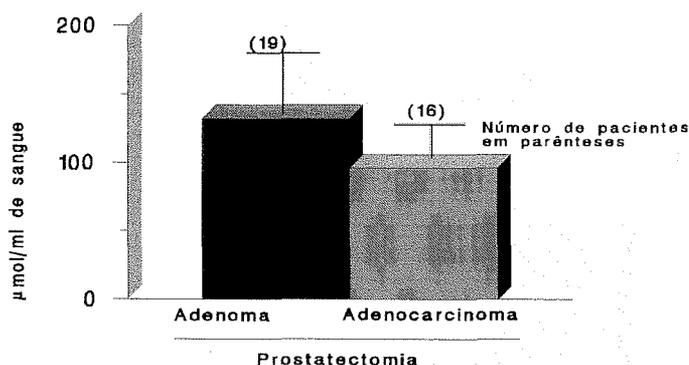
Alterações na Concentração de Acetoacetato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma da Próstata *versus* Adenocarcinoma Prostático



Não houve diferenças significativas na concentração sanguínea de 3-hidroxiacetil-CoA nos pacientes portadores de adenoma da próstata quando comparados a adenocarcinoma prostático (Figura 42)

Figura 42

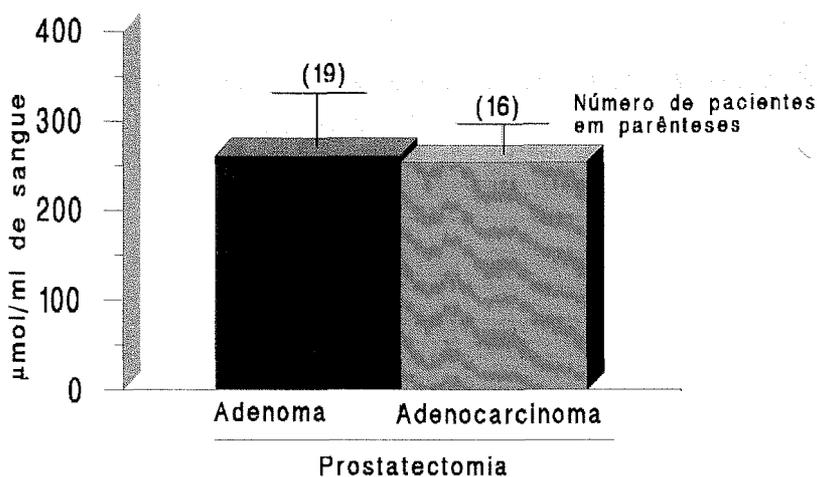
Alterações na Concentração de 3-Hidroxiacetil-CoA no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma da Próstata *versus* Adenocarcinoma Prostático



Quando comparados os resultados entre adenoma *versus* adenocarcinoma, não houve alterações significativas na concentração dos corpos cetônicos no sangue (Figura 43).

Figura 43

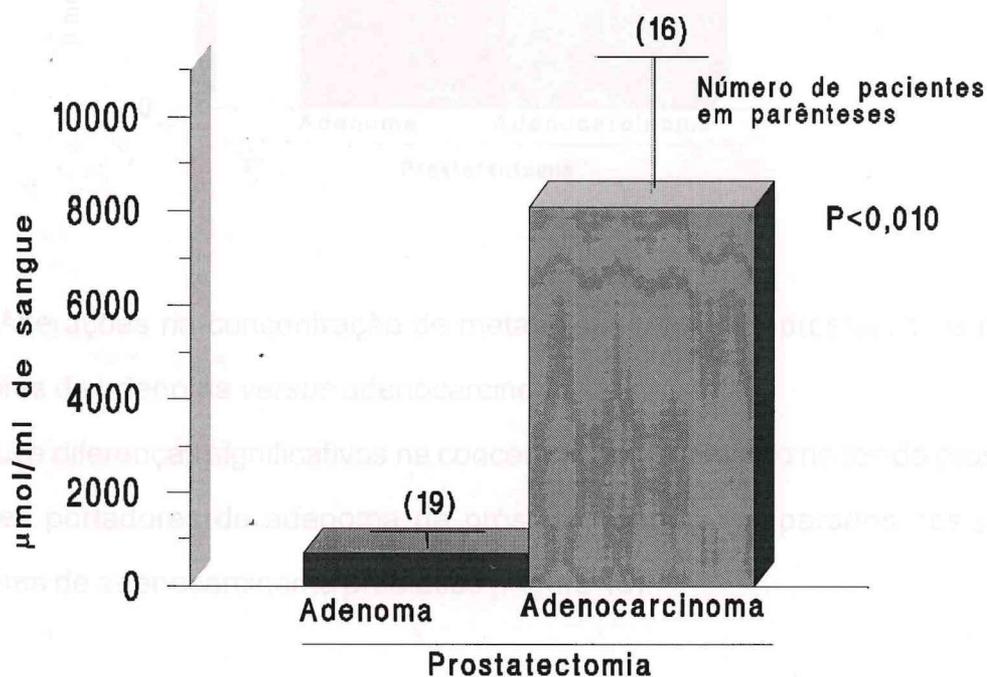
Alterações na Concentração dos Corpos Cetônicos no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma da Próstata *versus* Adenocarcinoma Prostático



A relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata apresentou uma elevação bastante significativa quando comparada à relação obtida com pacientes portadores de adenoma prostático (Figura 44).

Figura 44

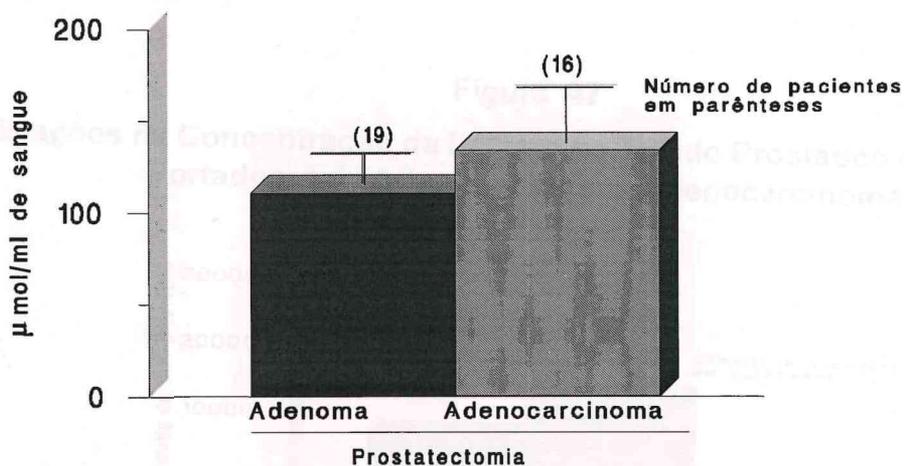
Alterações na Relação Acetoacetato/3-Hidroxiacetato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma da Próstata versus Adenocarcinoma Prostático



A relação piruvato/lactato no sangue de pacientes portadores de adenoma não apresentou alteração significativa na sua concentração quando comparada à de pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata (Figura 45).

Figura 45

Alterações na Relação Piruvato/Lactato no Sangue de Pacientes Portadores de Adenoma da Próstata *versus* Adenocarcinoma Prostático

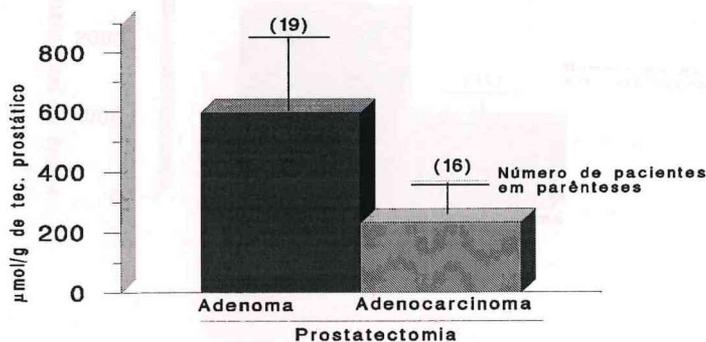


4.2.2 - Alterações na concentração de metabólitos no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma *versus* adenocarcinoma da próstata.

Não houve diferenças significativas na concentração de piruvato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma da próstata quando comparados aos pacientes portadores de adenocarcinoma prostático (Figura 46).

Figura 46

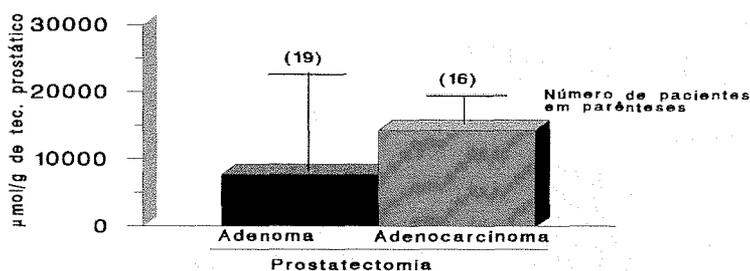
Alterações na Concentração de Piruvato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma *versus* Adenocarcinoma



Quando comparados os resultados entre adenoma *versus* adenocarcinoma, não houve alterações significativas na concentração de lactato no tecido prostático destes pacientes (Figura 47).

Figura 47

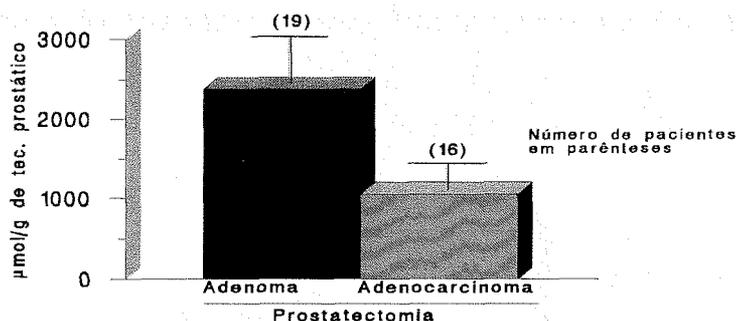
Alterações na Concentração de Lactato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma *versus* Adenocarcinoma



Os pacientes portadores de adenoma prostático não apresentaram alterações significativas na concentração do glutamato no tecido prostático quando comparados aos pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata (Figura 48).

Figura 48

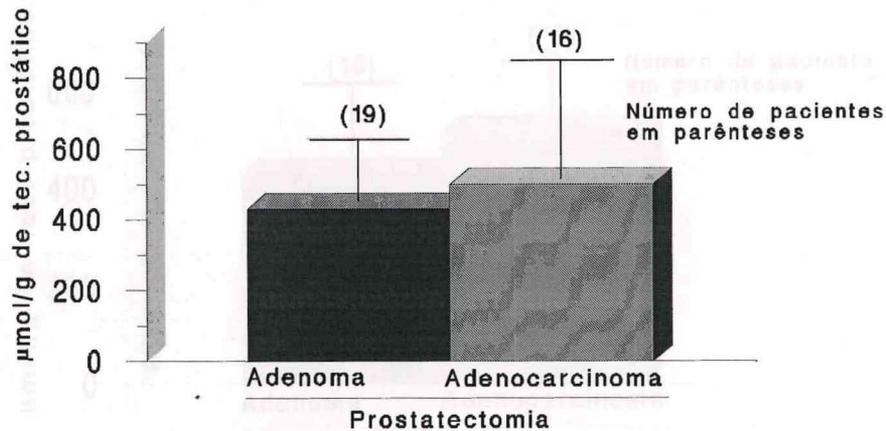
Alterações na Concentração de Glutamato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma *versus* Adenocarcinoma



A concentração de glicose-6-fosfato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma não se alterou quando comparada com aquela encontrada no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 49).

Figura 49

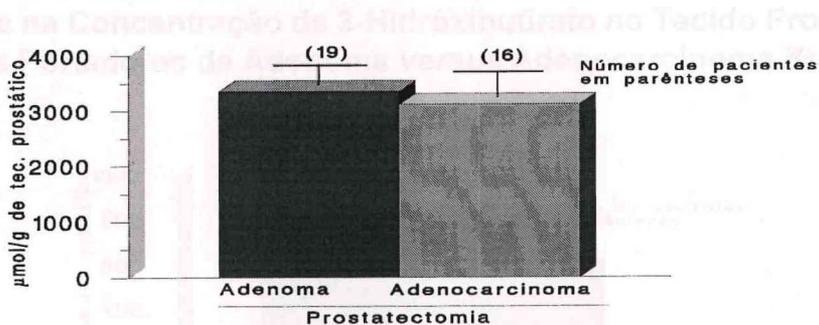
Alterações na Concentração de Glicose-6-fosfato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma versus Adenocarcinoma



A concentração de glicose no tecido prostático não sofreu alteração significativa quando com paradas adenoma *versus* adenocarcinoma da próstata (Figura 50).

Figura 50

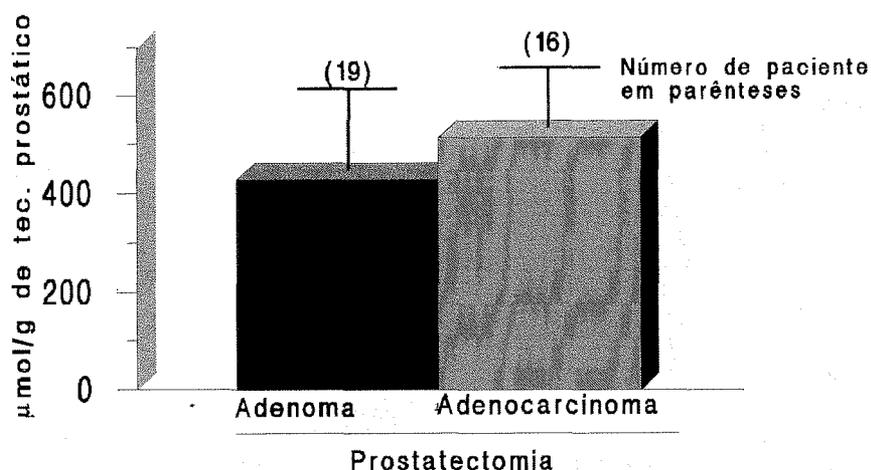
Alterações na Concentração de Glicose no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma versus Adenocarcinoma Prostáticos



Não houve diferenças significativas na concentração de acetoacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma quando comparados aos pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 51).

Figura 51

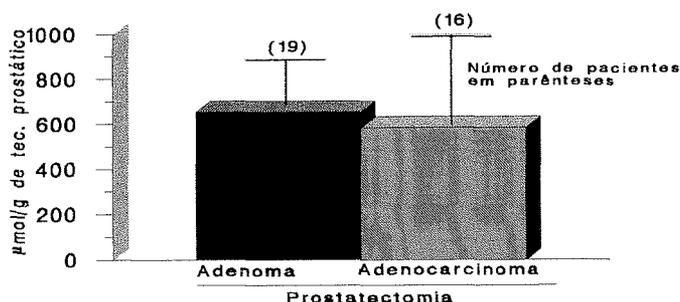
Alterações na Concentração de Acetoacetato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma *versus* Adenocarcinoma Prostáticos



Não houve diferenças significativas na concentração de 3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma comparados aos pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 52).

Figura 52

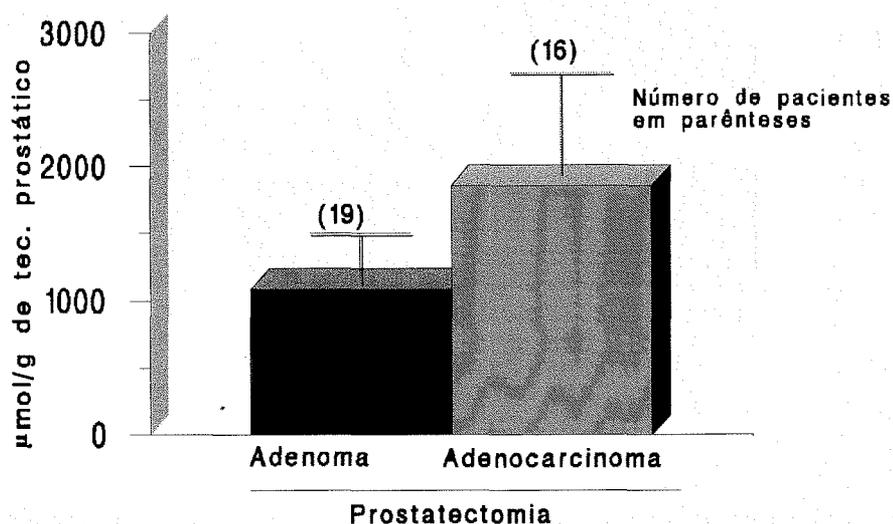
Alterações na Concentração de 3-Hidroxiacetato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma *versus* Adenocarcinoma Prostáticos



Quando comparados os resultados entre adenoma *versus* adenocarcinoma, não houve alterações significativas na concentração de corpos cetônicos no tecido prostático desses pacientes (Figura 53).

Figura 53

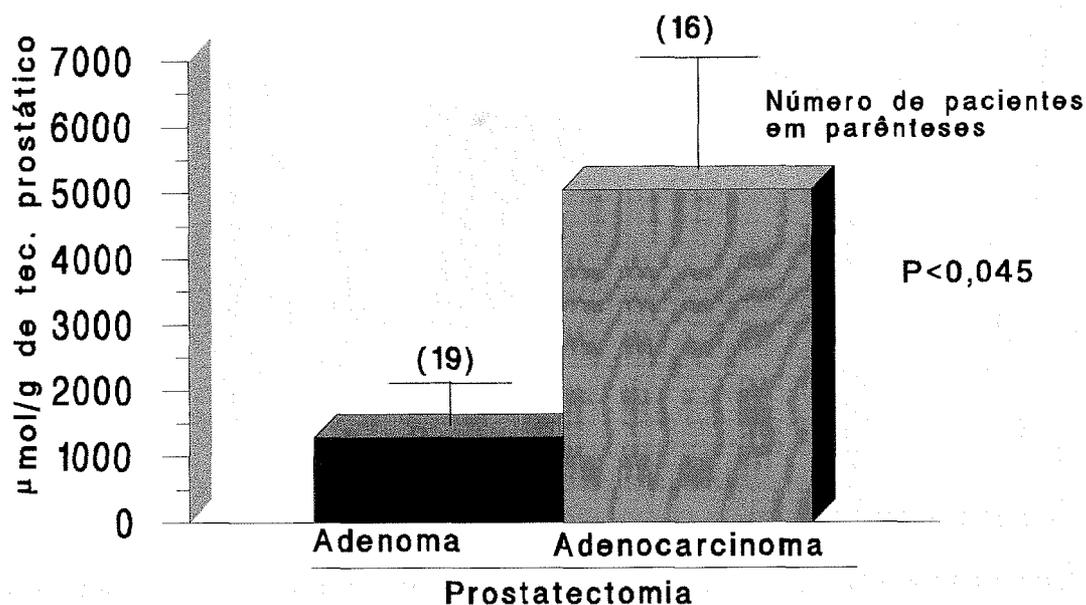
Alterações na Concentração dos Corpos Cetônicos no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma *versus* Adenocarcinoma Prostáticos



A relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma apresentou uma elevação significativa quando comparada àquela encontrada em pacientes portadores de adenoma da próstata (Figura 54).

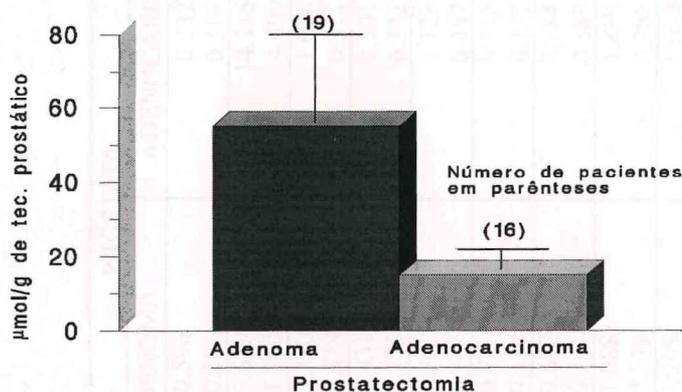
Figura 54

Alterações na Relação Acetoacetato/3-Hidroxiacetato no Tecido Prostático de Pacientes Portadores de Adenoma *versus* Adenocarcinoma Prostáticos



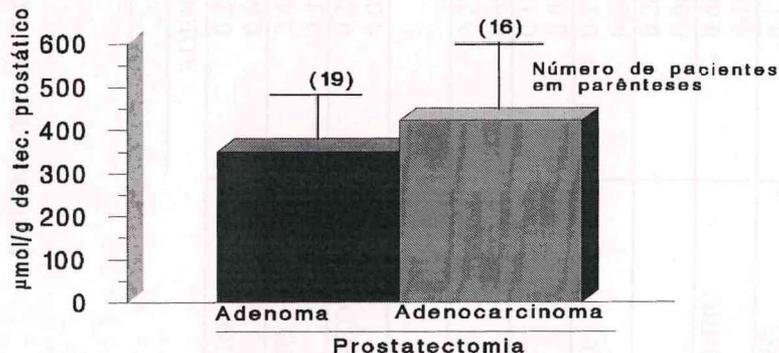
A relação piruvato/lactato no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma não apresentou alteração significativa comparados com pacientes portadores de adenocarcinoma (Figura 55).

Figura 55
Alterações na Relação Piruvato/Lactato no Tecido Prostático
de Pacientes Portadores de Adenoma versus Adenocarcinoma Prostáticos



Quando comparados os resultados entre pacientes portadores de adenoma *versus* pacientes portadores de adenocarcinoma prostáticos, não houve alterações significativas na concentração de ATP no tecido prostático (Figura 56).

Figura 56
Alterações na Concentração de ATP no Tecido Prostático de Pacientes
Portadores de Adenoma versus Adenocarcinoma Prostáticos



A tabela 2 apresenta os resultados, em forma compilada, dos gráficos expostos anteriormente, relacionando as alterações na concentração dos metabólicos no sangue e tecido prostático entre pacientes portadores de adenoma e pacientes portadores de adenocarcinoma.

Tabela 2 - Alterações na concentração de metabólitos no sangue e tecido prostático entre pacientes portadores de adenoma e pacientes portadores de adenocarcinoma.

	SANGUE		PRÓSTATA	
	ADENOMA	ADENOCARCINOMA	ADENOMA	ADENOCARCINOMA
PIRUVATO	0.216 0.040	0.184 0.023	0.596 0.236	0.232 0.116
LACTATO	2.465 0.359	2.237 0.625	7.620 1.300	14.116 4.609
GLUTAMATO	0.293 0.034	0.233 0.038	2.380 0.578	1.056 0.311
GLI6P	-	-	0.431 0.175	0.501 0.322
GLICOSE	3.273 0.697	3.050 0.650	3.361 0.387	3.123 0.497
ACAC	0.128 0.029	0.157 0.035	0.427 0.170	0.513 0.127
3OHBU	0.132 0.043	0.096 0.028	0.652 0.211	0.584 0.389
CC	0.260 0.061	0.252 0.035	1.088 0.339	1.859 0.765
R.ACAC/3OHBU	0.669 0.193	8.090 * 2.937	1.299 0.632	5.053 * 1.823
R.PIR/LAC	0.111 0.017	0.134 0.031	0.055 0.023	0.015 0.005
ATP	-	-	0.349 0.117	0.421 0.165

Resultados expressos como média +/- erro padrão da média. Mann-Whitney Test

* P< 0,05 Mann-Whitney Test

5 - DISCUSSÃO

A alta incidência de câncer e de hiperplasia benigna da próstata em pacientes idosos, levou à intensificação dos estudos nesta glândula nas últimas duas décadas (BEKSAC *et al.*, 1984). Uma considerável quantidade de trabalhos, sobre um número de substâncias sintetizadas e secretadas pelo tecido prostático normal, hiperplásico e maligno, ganhou espaço no intuito de melhor entender a patogênese destas doenças ou mesmo diferenciar tecido normal do hiperplásico e do tecido maligno (THAKUR *et al.*, 1981). Muito da fisiologia, bioquímica e do metabolismo da glândula prostática falta ser elucidado para uma melhor compreensão de sua função biológica. A aparente ausência de estudos específicos experimentais ou clínicos sobre o metabolismo dos tumores prostáticos, seja devido a hiperplasia fibroadenomatosa, seja devido ao adenocarcinoma da próstata, induziu a realização deste estudo, onde são discutidas as alterações nas concentrações prostática e sanguínea de piruvato, lactato, glicose-6-fosfato, glicose, glutamato, ATP, acetoacetato, 3-hidroxiacetato, dos corpos cetônicos e a relação acetoacetato/3-hidroxiacetato, em pacientes portadores de hiperplasia prostática benigna e de adenocarcinoma da próstata.

Foi também estudada a influência da técnica utilizada para obtenção do tecido prostático, seja por ressecção transuretral ou por prostatectomia aberta sobre as medidas encontradas.

5.1 - Ressecção transuretral ou prostatectomia aberta

Uma importante consideração no estudo do tecido prostático humano é a forma como este tecido é obtido para avaliação bioquímica. Excetuando-se amostras obtidas através de biópsias, existem principalmente duas maneiras de obter-se tecido prostático. A

primeira consiste em retirá-lo através de procedimentos abertos, tais como prostatectomia supra púbica, prostatectomia retropúbica, pela técnica de Millin e através da prostatectomia radical. Por estes procedimentos obtém-se tecido prostático em abundância para ser utilizado em estudo. O outro método consiste na ressecção transuretral da próstata, procedimento cirúrgico atualmente mais utilizado na maioria dos grandes centros urológicos, o qual consiste na eletro-ressecção para remover o tecido prostático humano. Esta técnica envolve duas considerações que são o efeito da corrente elétrica, causadora de lesão na periferia do tecido ressecado, e o local da remoção dos fragmentos da próstata, levando a controvérsias sobre sua utilização para estudos bioquímicos. VOOGT and DINGJAN (1978) usando enzimas histoquímicas demonstraram que a área de necrose por coagulação é menor que 0.2 μm de espessura nos fragmentos da ressecção transuretral da próstata, sugerindo que esta área de necrose deva ser removida e que os fragmentos ressecados devam ter mais que 5mm de espessura (PERTSCHUK *et al.*, 1979). A ressecção transuretral da próstata obtém fragmentos de diferentes sítios anatômicos da glândula prostática, podendo, também, talvez, influenciar nos dados bioquímicos. Embora não sendo consenso, muitos autores têm utilizado fragmentos de tecido prostático obtidos por ressecção transuretral para estudos bioquímicos com resultados satisfatórios. GHANADIAN e PUAH (1982) estudando 26 pacientes submetidos a prostatectomia aberta e 27 pacientes submetidos a ressecção endoscópica da próstata não obtiveram alterações significativas nas concentrações das proteínas totais, ácidos nucleicos e água no tecido prostático destes pacientes. Um aspecto importante neste estudo foi não haver alteração na concentração de água nos dois procedimentos, sugerindo, pois, que a diferença entre os procedimentos não seja significativa.

No presente estudo, foram comparadas as técnicas cirúrgicas utilizadas para obtenção de tecido prostático, consistindo da prostatectomia transvesical e prostatectomia radical como procedimentos cirúrgicos abertos, e a ressecção transuretral da próstata como método eletrocirúrgico fechado. Foram avaliadas as dosagens de vários metabólitos em

tecidos retirados através destes procedimentos, comparando as concentrações obtidas em tecidos com hiperplasia prostática benigna e naqueles com adenocarcinoma da próstata. Os resultados encontrados não apresentaram diferenças significativas nas concentrações dos metabólitos, quando comparados aos obtidos na hiperplasia benigna da próstata ou no adenocarcinoma da próstata.

Estes achados reforçam a hipótese de que a análise de concentrações teciduais de metabólitos sangüíneos, através de métodos enzimáticos, não parece ser influenciada pelo tipo de procedimento cirúrgico, quer aberto ou fechado, empregado para obtenção da amostra.

5.2 - Concentrações de piruvato no sangue e próstata

O piruvato é um dos metabólitos centrais no metabolismo dos carboidratos. É o produto final básico da via glicolítica, uma série de reações que convertem 1 mol de glicose em 2 moles de piruvato, produzindo 2 moles de ATP.

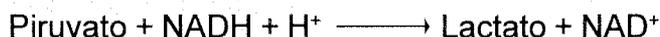
O piruvato também é formado por desaminação da alanina no fígado e da glutamina no rim. Além de ser uma importante fonte da gliconeogênese, principalmente dentro do fígado, o piruvato é quantitativamente mais importante na glicólise.

O piruvato é metabolizado dentro das mitocôndrias por enzimas que requerem oxigênio. A piruvato desidrogenase catalisa a descarboxilação do piruvato a acetilCoa, que logo é oxidada através do ciclo de Krebs a dióxido de carbono e água. Este processo explica a maior parte do metabolismo do piruvato e produz 18 moles de ATP por mol de piruvato.

No presente estudo, a concentração sanguínea de piruvato em pacientes portadores de hiperplasia fibroadenomatosa da próstata não apresentou diferença significativa quando comparada àquela encontrada em pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata. Não houve alterações significativas na concentração deste metabólito no tecido prostático maligno ou na hiperplasia benigna.

5.3 - Concentrações de lactato no sangue e próstata

A produção do lactato dentro das células consiste na conversão do piruvato em lactato catalisado pela enzima lactato desidrogenase (LDH). O metabolismo do lactato também depende desta reação para a conversão de lactato em piruvato. O NADH é um cofator obrigatório para a reação (GREKIN, 1988).



Em consequência, os níveis de lactato dentro de uma célula estão determinados pelos níveis de piruvato e a relativa prevalência de NADH e NAD⁺ (KREISBERG, 1972). Todas as células são capazes de gerar lactato e liberá-lo na circulação, e todas, exceto as hemácias, células da retina, e da medula da glândula suprarrenal, que são tecidos essencialmente glicolíticos, podem extrair lactato do sangue para usá-lo em seu metabolismo. Em condições normais, a produção ocorre principalmente no músculo esquelético, no cérebro, nas hemácias e na pele.

O fígado e o rim são os principais órgãos responsáveis pela eliminação de lactato. Ambos os órgãos utilizam lactato convertendo-o em piruvato através da LDH. Em seguida, o piruvato é metabolizado produzindo glicose (gliconeogênese) ou leva à síntese de ATP através do ciclo de Krebs com liberação de CO₂ e H₂O. Dos dois órgãos, o fígado tem o papel mais importante. A geração de lactato nas hemácias, músculo esquelético, cérebro e pele, com posterior gliconeogênese pelo fígado, tem sido denominado ciclo de Cori e é útil como mecanismo para manutenção da oferta de energia a órgãos que requerem glicose durante os estados de jejum (WATERHOUSE; KEILSON, 1969). Estudos mostram que pacientes portadores de doença neoplásica maligna metastática, com progressiva perda de peso, apresentam maior atividade do ciclo de Cori quando comparados a pacientes cancerosos sem perda de peso (HYLTANDER, *et al.*, 1991). O custo energético dos ciclos metabólicos anormais observados no câncer, como a reciclagem do lactato e

a captura do nitrogênio do hospedeiro, concorrem para o desenvolvimento da caquexia encontrada no câncer (KNOX, *et al.*, 1983).

Todas estas observações vêm em apoio ao conceito de que o “tumor age como ratoeira de nitrogênio”, conceito este ampliado também para glicose, purinas e pirimidinas.

Quando alguns tecidos animais precisam funcionar anaerobicamente, o piruvato formado da glicólise não pode ser oxidado devido à falta de oxigênio, sendo então reduzido a lactato. Este processo é chamado de glicólise anaeróbica e é uma importante fonte de ATP (LEHNINGER, 1984).

O ritmo de liberação de lactato dos tecidos para a corrente sanguínea depende da velocidade de formação deste metabólito a nível tissular, a partir do piruvato via reação catalisada pela LDH. Este processo depende portanto das concentrações de piruvato e NADH. Nos tumores, por exemplo, a célula maligna pode também obter energia pelo metabolismo anaeróbico de glicose e não pela glicólise aeróbica. Os produtos finais da glicólise anaeróbica, os ácidos pirúvico e láctico podem encontrar-se aumentados em alguns pacientes cancerosos (leucemia, carcinoma broncogênico, hepatocarcinoma). A própria reciclagem do lactato e do piruvato em glicose, em pacientes com câncer, pode correlacionar-se, diretamente com o volume de tecido maligno (SHIKE, 1992).

No presente estudo, a concentração sanguínea de lactato em pacientes portadores de hiperplasia, bem como nos pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata, não apresentou alterações significativas. Entretanto pôde ser detectada uma tendência de as concentrações teciduais encontradas no adenocarcinoma da próstata serem mais elevadas que as encontradas na hiperplasia benigna da próstata.

5.4 - Concentrações de glicose-6-fosfato no tecido prostático

A glicose-6-fosfato é o produto da fosforilação da D-glicose na posição do carbono 6 às expensas de ATP. Esta reação é irreversível nas condições intracelulares e é catalisada

pela hexoquinase, uma enzima encontrada na maioria das células animais, vegetais e microbianas:



Dependendo do suprimento e demanda no organismo, a glicose-6-fosfato pode seguir cinco rotas metabólicas principais que são: a conversão em glicose sanguínea, a conversão em glicogênio, a conversão em ácidos graxos e colesterol, a degradação oxidativa até CO_2 e a degradação pela via da pentose-fosfato.

No presente estudo, a concentração de glicose-6-fosfato no tecido prostático de pacientes com adenocarcinoma de próstata não apresentou alterações significativas quando comparada com a encontrada em pacientes com hiperplasia benigna da próstata.

5.5 - Concentrações de glicose no sangue e próstata

A glicose constitui o carboidrato mais utilizado como fonte calórica na natureza. Sabe-se que todas as células do organismo oxidam a glicose, seja por metabolismo aeróbico pela via de Embden-Meyerhoff até o piruvato, seja pelo metabolismo anaeróbico até o lactato. O piruvato e o lactato podem ser oxidados pela via do ácido tricarbóxico para a obtenção de energia. As fontes endógenas para síntese de glicose são alguns aminoácidos, especialmente a alanina, os compostos com três carbonos, tais como o piruvato e lactato, e o glicerol dos triacilgliceróis.

Estudos mostram claramente que o consumo de glicose encontra-se significativamente aumentado nos tumores quando comparado ao encontrado em tecidos normais. Este aumento varia de acordo com diferentes tipos de tumores bem como com o crescimento tumoral, pois tumores avançados consomem mais glicose (NORTON, 1980).

No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações sanguíneas de glicose nos pacientes portadores de hiperplasia benigna

da próstata, quando comparadas àquelas encontradas no sangue de portadores de adenocarcinoma da próstata. No tecido prostático também não houve diferenças significativas na concentração deste metabólito entre tecido prostático benigno ou maligno.

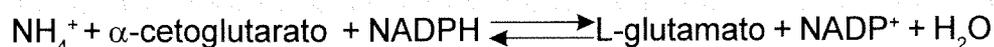
Concentrações teciduais mais elevadas de glicose-6-fosfato, piruvato e lactato, e redução na concentração prostática de glicose, poderiam vir a sugerir maior utilização de glicose pela via glicolítica nestes tecidos.

Neste estudo, concentrações prostáticas semelhantes de glicose e a ausência de elevação significativa nas concentrações de piruvato e lactato teciduais em pacientes com adenocarcinoma da próstata quando comparadas às concentrações obtidas de pacientes com hiperplasia benigna da próstata, sugere atividade glicolítica semelhante nestes tecidos. Tal fato poderia decorrer do reconhecido lento crescimento dos tumores malignos da próstata (STAMEY, 1989).

A falta de estudos envolvendo o metabolismo da glândula prostática, sem que haja um padrão de normalidade na concentração destes metabólitos em glândula sã, dificulta uma melhor interpretação do papel destes substratos nos tumores da próstata à luz dos níveis teciduais encontrados.

5.6 - Concentrações de glutamato no sangue e próstata

O glutamato é formado a partir da amônia e do α -cetoglutarato, um intermediário do ciclo do ácido cítrico, pela ação da L-glutamato desidrogenase. O poder redutor necessário é fornecido pelo NADPH.



Esta reação é de importância fundamental na biossíntese de todos os aminoácidos,

pois o glutamato é o grupo amino doador na biossíntese de outros aminoácidos através de transaminações. Através da enzima glutamina sintetase o glutamato forma glutamina que é o aminoácido mais abundante no corpo (BERGSTROM, 1974). A glutamina também é o principal aminoácido consumido *in vitro* pelos tumores de rápida proliferação e serve como sua principal fonte respiratória (KOVACEVIC, 1983). Por outro lado, a contribuição da glutamina como substrato tumoral *in vivo* não parece ser tão substancial como aquela encontrada em estados *in vitro* e isto requer mais investigações futuras (KALLINOWSKI *et al*, 1988).

No presente estudo, a concentração de glutamato sanguíneo de pacientes portadores de adenoma bem como nos pacientes portadores de adenocarcinoma não sofreu alterações significativas. Estes achados sugerem a utilização equivalente de glutamato, e talvez de glutamina, tanto para tecido hiperplásico benigno quanto para o tecido maligno.

5.7 - Concentrações de ATP na próstata

As células vivas capturam, armazenam e transportam a energia em forma química, principalmente como adenosina trifosfato (ATP). O ATP funciona como o principal transportador da energia química das células de todas as espécies vivas. O ATP foi descoberto em extratos de músculos esqueléticos por Karl Lohmann na Alemanha e, quase simultaneamente, por Cyrus Fiske e Yellapragada Subbarow nos Estados Unidos, em 1929 (LEHNINGER, 1984). Sendo encontrado em todos os tipos de células animais, vegetais e microbianas, o ATP tem como principal função o transporte intermediário dos grupos fosfatos que participam do metabolismo.

No presente estudo, a concentração de ATP nos pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata não apresentou alterações significativas quando comparada à encontrada em pacientes portadores de hiperplasia benigna da próstata. A concentração de ATP pode refletir o nível energético tecidual que parece semelhante em ambos os tecidos estudados.

5.8 - Concentrações dos corpos cetônicos no sangue e próstata

Os corpos cetônicos consistem de acetoacetato, 3-hidroxiacetato e acetona. A acetona não tem importância fisiológica, desde que está presente em pequena quantidade e provavelmente é derivada da descarboxilação espontânea do acetoacetato (NEWSHOLME e START, 1981). Os corpos cetônicos são sintetizados exclusivamente no fígado a partir da oxidação parcial dos ácidos graxos e podem ser utilizados como fonte de energia pela maioria dos tecidos aeróbios (músculo, cérebro, rim, mama, etc.), exceto pelo próprio fígado.

A formação dos corpos cetônicos é uma via de “superabundância” (LEHNINGER, 1984). Ela é uma dentre as muitas maneiras que o fígado emprega para distribuir combustíveis para o resto do organismo. Os corpos cetônicos são importantes combustíveis alternativos à glicose e podem portanto ter uma ação poupadora de proteína endógena. Normalmente, a concentração de corpos cetônicos no sangue é muito pequena, porém no jejum ela pode atingir valores muito elevados. Esta condição é conhecida como hipercetonemia adaptativa ao jejum e ocorre quando a velocidade de formação dos corpos cetônicos pelo fígado excede a velocidade de captação e utilização pelos tecidos periféricos.

No presente estudo, as concentrações dos corpos cetônicos no sangue não apresentaram alterações significativas quando comparadas àquelas encontradas em pacientes com hiperplasia fibroadenomatosa da próstata com as de pacientes com adenocarcinoma da próstata. Os níveis sanguíneos encontrados estão altos quando comparados a outros tecidos, provavelmente devido ao jejum necessário para realização do procedimento cirúrgico. As concentrações destes metabólitos também não se alteraram quando comparados tecido prostático benigno e maligno.

5.9 - Relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no sangue e próstata

A relação acetoacetato/3-hidroxiacetato é a razão entre as concentrações destes metabólitos encontrados no sangue e no tecido prostático. Na mitocôndria o acetoacetato sofre redução para 3-hidroxiacetato pela enzima 3-hidroxiacetato desidrogenase localizada na crista mitocondrial (CHAPMAN *et al.*, 1973). O equilíbrio entre a concentração de acetoacetato e 3-hidroxiacetato reflete a razão da forma oxidada livre de nicotinamida adenina nucleotídeo (NAD^+) para a forma reduzida de nicotinamida adenina nucleotídeo (NADH) na mitocôndria como mostra a seguinte reação (WILLIAMSON *et al.*, 1967):



Desde que a razão NAD^+/NADH na mitocôndria pode ser calculada $\text{NAD}^+/\text{NADH} = \text{acetoacetato}/\text{3-hidroxiacetato} \times 1/K$, onde K indica a constante de equilíbrio da enzima 3-hidroxiacetato desidrogenase, e desde que a atividade desta enzima é extremamente alta no fígado (LEHNINGER *et al.*, 1960), e que acetoacetato e 3-hidroxiacetato penetram livremente na membrana celular, a relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no sangue poderia refletir a razão NAD^+/NADH , ou seja, o estado redox na mitocôndria. A diminuição da relação acetoacetato/3-hidroxiacetato poderia indicar progressiva redução na razão NAD^+/NADH na mitocôndria. A enzima citrato sintetase, que determina o ritmo de síntese e utilização do ciclo de Krebs, é inibida pela redução do estado redox mitocondrial, e outros processos enzimáticos que requerem NAD^+ na mitocôndria, como os sistemas piruvato desidrogenase e glutamato desidrogenase, também são inibidos. Tal fato dificulta a entrada de aminoácidos plasmáticos e piruvato no ciclo de Krebs, podendo resultar em um déficit de energia e elevação dos níveis plasmáticos de aminoácidos e lactato (TAKI *et al.*, 1987; GARCIA, 1994).

No presente estudo, a relação acetoacetato/3-hidroxiacetato, no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma encontra-se significativamente mais elevada do que aquela encontrada no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma,

sugerindo haver um estado redox mais elevado no tecido tumoral maligno destes pacientes, refletindo maior demanda energética e mais respiração celular por células malignas quando comparado ao estado redox do tecido hiperplasiado benigno, apesar de semelhantes concentrações de ATP encontradas em ambos os tecidos.

No sangue a relação acetoacetato/3-hidroxiacetato apresentou um aumento ainda maior que o encontrado a nível tecidual (+ de 10 vezes) em pacientes com adenocarcinoma prostático quando comparadas àquelas com hiperplasia benigna da próstata, confirmando a idéia de que no tecido neoplásico a demanda energética é maior e a respiração celular mais intensa do que na hiperplasia prostática benigna.

Esta relação mais elevada no sangue de pacientes com câncer (> 10 vezes) poderia significar um novo teste sanguíneo para diferenciar pacientes portadores de adenoma prostático daqueles com adenocarcinoma prostático. Tal medida poderia ser validada através de estudos prospectivos randomizados controlados com maior número de casos estudados.

Atualmente, o antígeno prostático específico (PSA), representa um dos mais importantes marcadores tumorais disponíveis na clínica, sendo útil para o diagnóstico, estadiamento e controle de cura de pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata (STAMEY, 1994). Porém, o PSA é tecido prostático específico, podendo elevar-se na hiperplasia benigna da próstata, assim como no adenocarcinoma da próstata. O fato de os níveis de PSA estarem aumentados também em cerca de 50% dos pacientes com hiperplasia benigna da próstata, torna precária sua utilização para detecção precoce do câncer da próstata. Ademais, o toque digital da próstata, prostatite, infarto da próstata, biópsia e a ressecção transuretral são fatores que influenciam os níveis do PSA sérico.

Os marcadores tumorais têm sido de muita utilidade no manuseio clínico do câncer da próstata. Os estudos à procura de outros possíveis marcadores continuam sendo avaliados e possivelmente no futuro próximo encontraremos um marcador tumoral ideal para esta neoplasia.

A discussão acima desenvolvida teve como base inferências a partir de concentrações sangüíneas e prostáticas dos metabólitos estudados. Tal fato foi dificultado pela aparente ausência de parâmetros da concentração destes metabólitos, quer em tecido prostático são ou em tecido prostático tumoral, na literatura.

Dados mais precisos levando a um melhor entendimento do metabolismo intermediário e dos fluxos de utilização destes substratos somente poderão ser obtidos através de estudos cinéticos envolvendo o uso de isótopos estáveis, por exemplo carbono 13, ou através de técnicas de análises de diferenças de concentrações artério-venosas. Dada à escassez de informações sobre o metabolismo da glândula prostática sã ou doente, estudos desta natureza envolvendo tecido prostático merecem ser realizados e representam um interessante campo para investigações futuras.

6 - CONCLUSÕES

1. Não houve diferença significativa nas concentrações dos metabólitos estudados quer no tecido prostático ou no sangue de pacientes portadores de hiperplasia fibroadenomatosa da próstata submetidos à ressecção transuretral da próstata ou à prostatectomia transvesical.

2. Não houve diferença significativa nas concentrações dos metabólitos estudados quer no tecido prostático ou no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata submetidos à ressecção transuretral da próstata ou à prostatectomia radical.

3. Não houve diferença significativa na concentração dos metabólitos estudados quer no sangue ou no tecido prostático de pacientes portadores de adenoma quando comparados às concentrações obtidas no sangue e no tecido prostático de pacientes portadores de adenocarcinoma prostático.

4. Pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata apresentaram a relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no tecido prostático significativamente mais elevada que a encontrada em tecido prostático de pacientes portadores de hiperplasia benigna da próstata. Tal fato pode refletir um maior estado redox mitocondrial e respiração celular mais pronunciada em tecido neoplásico maligno.

5. Pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata apresentaram a relação acetoacetato/3-hidroxiacetato no sangue significativamente mais elevada (mais de 10 vezes) que a encontrada no sangue de pacientes portadores de hiperplasia benigna da próstata. Esta importante elevação desta relação no sangue de pacientes portadores de adenocarcinoma prostático sugere seu uso para diferenciar pacientes com adenoma daqueles com adenocarcinoma da glândula prostática. Para tanto há necessidade da realização de estudos controlados multicêntricos envolvendo um grande número de pacientes a fim de confirmar esta hipótese.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY. Prostate cancer. In: _____ **Cancer facts and figures-1994**, CA:33, 1994, p.10-11.
- BARBUL, A. Arginine and immune function. **Nutrition**, v.6, p.1, 1990.
- BARNES, R.W., MARSSH, C. Progression of obstruction and symptoms.
In: Hinman, F. Jr. (ed). **Benign prostatic hyupertrophy**. New York, Springer-Verlag, 1983, p.712.
- BARRY, M.J.; BECKLEY, S.; BOYLE, P.; et al. Importance of understanding the epidemiology and natural history of BHP. In: Cockett, A.T.K.; Aso, Y.; Chatelain, C.; et al., (eds). **The International Consultation of benign prostatic Hyperplasia. S.C.I. Proceendings of the conference**, Paris, june26-27, p.13-21, 1991.
- BARTSCH, G.; MULLER, H.R.; OBERHOLZER, M.; ROHR, H.P. Light Microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. **J. Urol.**, v. 122, p.487-491, 1979.
- BEKSAC, M.S.; KHAN, S.A.; ELIASSON, R.; SKAKKABAEK, N. E.; SHETH, A.R.; and DICZFALUSY, E. Evidence for the prostatic origin of immunoreactive inhibin-like material in human seminal plasma. **Int. J. Androl.**, v.7, p.389, 1984.
- BERGSTRÖM, J.; FÜRST, P.; NORE, E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. **J. Appl. Physiol.**, v.36, p.693-697, 1974.
- BERNT, E.; BERGMAYER, H. U. L - Glutamate. Determination with glutamic dehydrogenase. In: _____ **Methods of enzymatic analysis**, ed. Bergmeyer, H. U., p.384-388. Zerlag chemie, Weinheim/ academic bress, New York, London, 1963.

- BERRY, S.J.; COFFEY, D.S.; WALSH, P.C. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. **J. Urol.**, v.132,p.474-479,1984.
- BLACKLOCK, N.J.; BOUSKILL, K. The zonal anatomy of the prostate in man and the Rhesus monkey. **Urol. Res.**,v.5,p.163,1977
- BOYNS, A.R.; GRIFFITHS, K.; PIERREPOINT, C.G.; PEELIN, W.B. Prolactin and the prostate. In: Goland, M. (ed). **Normal and abnormal growth of the prostate**, Springfield. IL: Charles C. Thomas, 1975, p.431-44.
- BRENNAN, M.F. Malnutrition in patients with gastrointestinal malignancy: significance and management. **Dig. Dis.Sci.**, v.31, p.77-90,1986.
- BRITISH PROSTATE STUDY GRUP. Valuation of plasma hormone concentration in relation to clinical staging in patients with prostate cancer. **Br. J. Urol.**, v.51,p.382-389,1979.
- BROWNELL,G.L.; BURNHAM,C.A.; CHESLER,D.A. High resolution tomograph using analog coding. In: **The Metabolism of the Human Brain Studied with Positron Emission Tomography**. Ed.by Greitz, T.; Ingvar, D.H. and Widen, L.(Raven Press,New York),p.13-19,1985.
- BUSTAMANTE, E.; MORRIS, H.P.; PEDERSON, P.L. Energy Metabolism of tumor cells. **J. Biol. Chem.**, v.256, p.8699-8704,1981.
- CARTER, H.B.; PIANTADOSI, S.; ISAACS, J. T.Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. **J. Urol.**,v.143,p.742,1990c.
- CASCINO, A.; CANGIANO, C.; CECI, F.; et al. Plasma amino acids in human cancer: Individual role of tumor, malnutrition, and glucose tolerance. **Clin. Nutr.**, v.7, p.213-218, 1988.
- CASSILETH, B.R.; SOLOWAY, M.S.; VOGELZANG, N.J.; SEIDMON, E.J.; HAIT, H.I.; et al. Patients choice of treatment in stage D prostate cancer. **Urology** ,v.33, suppl 5, p.57-62,1989.

- CHANCE, W.T.; CAO, L.; FISCHER, J.E. Insulin and acivicin improve host nutrition and prevent tumor growth during total parenteral nutrition. **Ann. Surg.**, v.208, p.524-531, 1988.
- CHAPMAN, M. J.; MILLER, L. R.; ONTRO, J. A. Localization of the enzymes of ketogenesis in rat liver mitochondria. **J. Cell. Biol.**, v.58, p.284, 1973.
- CLEGG, E.L. The arterial supply of the human prostate and seminal vesicles. **J. Anat.**, v.89, p.209-216, 1955.
- COFFEY, D.S.; WALSH, P.C. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. **Urol. Clin. North Am.**, v.17, p.461-475, 1990
- CRAWFORD, E.D.; NABORS, W.L. Total androgen ablation: American experience. **Urol. Clin. North Am.**, v.18, p.55-63, 1991.
- DEBRUYNE, F.M.J.; DENIS, L.; LUNGLMAYER, G.; MAHLER, C.; NEWLING, D.W.W.; RICHARDS, B.; ROBINSON, M.R.G.; SMITH, H.; WEIL, E.H.; WHELAN, P. Long-term therapy with a depot luteinizing hormone-releasing hormone analogue in patients with advanced prostatic carcinoma. **J. Urol.**, v.140, p.775, 1988.
- DEMOPOULOS, H.B. Effects of reducing the phenylalanine-tyrosine intake of patients with advanced malignant melanoma. **Cancer**, v.19, p.657-664, 1966.
- DEVESA, S.S.; SILVERMAN, D.T.; YOUNG, J.L.; POLLOCK, E.S.; BROWN, C.C.; HORN, J.W.; PERCY, C.L.; MYERS, M.H.; MCKAY, F.W.; FRAUMENI, J.F. JR. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.79, p.701, 1987.
- EFFERT, P.; ACKERMANN, R. Surgical prostatectomy. In: CHISHOLM, G.D. **Handbook on benign prostatic hyperplasia**. New York, Raven Press, 1994, p.95-114.

- ERCOLE, C.J.; LANGE, P.H.; MATHISEN, M. CHIOU, R.K.; REDDY, P.K.; VESSELLA, R.L. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. **J. Urol.**, v.148, p.1181,1987.
- EVELHOCH, J.L.; SAPARETO, S.A.; NUSSBAUM,G.H.; ACKERMAN, J.H. Correlations between 31 PNMR spectroscopy and 15O perfusion measurements in the RIF-1 murine tumor in vivo. **Radiot. Res.**, v.106, p.122-131, 1986.
- FEERO, M.A.; BARNES, I.; ROBERTS, J.B.M.; SMITH, P.J.B. Effect of stilboestrol and testosterone on the incorporation of selenomethionine by prostatic cancer cells. **Br. J. Urol.**, v.62, p.166,1988.
- FOX, A.D.; KRIPKE, S.A.; DE PAULA, J.; et al. Effect of a glutamine supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. **J. Parenter. Enteral Nutr.**, v.12, p.325-331, 1988.
- FRANKS, L.M. Benign prostatic hypertrophy: Gross and microscopic anatomy. Department of Health Education and Welfare, **NIH Publication No.76**, p.1113-63,1976.
- GARCIA, J. H. P. Alterações metabólicas induzidas por isquemia hepática normotérmica experimental. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 1984, 222p. Tese (Mestrado) Farmacologia.
- GELLER, J.; ALBERT, J.; LOZA, D.; GELLER, S.; STOELTZING, W.; VEGA, D. DHT concentration in human prostate cancer tissue. **J. Clin. Endocr. Metab.**, v.46, p.440,1978.
- GHANADIAN, R. PUAH, C. M. Relationships between oestradiol-17 α , testosterone, dihydrotestosterone and 5 α -androstane-3 β ,17 α -diol in human benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. **J. Endocrinol.**, v.88, p.255,1982.

GLEASON, D.F. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma.

In: TANNEMBAUM, M. **Urologic Pathology: The Prostate**, Philadelphia, Lea & Febiger, 1977, p171.

GLYNN, R.J.; CAMPION, E.W.; BOUCHARD, G.R.; SILBERT, J.E. The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the normative aging study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 121, p.78, 1985.

GOSLING, J.A. Autonomic innervation of the prostate. In: HINMAN, F. Jr. **Benign Prostatic Hypertrophy**. New York, Springer-Verlag, 1984

GRAYHACK, J.T.; KEELER, T.C.; KOZLOWSKI, J.M. Carcinoma of the prostate: hormonal therapy. **Cancer**, v.60, suppl, p.589-61, 1987.

GREGORY, M.; KLIMBERG, V.S. Oral glutamine increases radiosensitivity in a rat sarcoma model. **Presented at the Society of Surgical Oncology**, March 17-20, Houston, TX, 1994.

GREKIN, R. J. Cetoacidosis, estado hiperosmolar y acidosis láctica. In: KOKKO, J. R.; TANNEN, R. L. **Líquidos y electrólitos**. Buenos Aires: Panamericana, 1988, p.811-813, c.17.

GRIFFITHS, R.; AKAZA, H.; EATON, C.L.; et al. Hormones, growth factors and benign prostatic hyperplasia. In: Cockett, A.T.K.; Aso, Y.; Chatelain, C.; et al., (eds). **The international Consultation on benign prostatic Hyperplasia. S.C.I. Proceedings of the conference**, Paris, June 26-27, p. 25-49, 1991.

HARPER, M.E.; PIKE, A.; PEELING, W.B.; GRIFFITHS, D. Steroids of adrenal origin metabolized by human prostatic tissue in vivo and in vitro. **J. crinol.**, v.60, p.117-25, 1974.

HAYASHI, T.; TAKI, Y.; HIURA, M. et al. Simplified technique for management of Santorini plexus and puboprostatic ligaments during radical retropubic prostatectomy. **Urology**. v.28, p.322-323, 1986.

HELLER, J.E. Prostatic acid phosphatase: its current clinical status. **J Urol.**, v.137, p.1091, 1987.

- HOHORST, apud VASCONCELOS, P.R.L. **Hepatic metabolism during sepsis**. Oxford:University Oxford, 1987, Tese (Doctor of Phylosophy), p.55.
- HOLM, E.; HAGMULLER,E. Metabolism of Human Tumors "IN VIVO" , ESPEN, Hungria, 1993.
- HORM, J.W.;SONDIK,E.J. Person-years of life lost due to cancer in the United States, 1970 and 1984. **am. J. Public Health**, v.79,p.1490, 1989.
- HUGGINS, C.B.; CLARK, P.J. Quantitative studies of prostatic secretion. II. The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs. **J. Exp. Med.**, v.72, p.747, 1940.
- HUTCH, J.A.; RAMBO, O.N. A study of the anatomy of the prostata, prostatic urethra and the urinary sphincter system. **J Urol.**, v.104, p.443-452, 1970.
- HUTCHINSON, G.B. Incidence and etiology of prostate cancer. **Urology**, v.17, Suppl, p.4, 1981.
- HYLTANDER, A.; DROTT, C.; KORNER, U.; et al. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. **Eur. J. Cancer**, v.27, p.1-15, 1991.
- ISSACS, J.T.; COFFEY, D.S. Etiology and disease processes of benign prostatic hyperplasia. **Prostate suppl**, v.2, p.33-50, 1989.
- JAIN, R.K.; WARD-HARTLEY, K. Tumor blood flow - characterization, modifications, and role in hyperthermia. **IEEE Trans.Sonics Ultrasonics** SU-31, p.504, 1984.
- JOSE, D.G.; GOOD, R.A. Quantitative effect of nutritional essential amino acid deficiency upon immune response to tumors in mice. **J. Exp. Med.**, v.137, p.1-9, 1973.
- KALLINOWSKI, F.; VAUPEL, P. Ph distributions in spontaneous and isotransplanted rat tumors. **Br. J. Cancer**, v.58, p.83-87, 1988.
- KALLINOWSKI, F.; FRIIS, R.R.; VANROY, F. ; VAUPEL,P. Oxygenation of tumors derived from rats trasformed cells. Advances in experimental medicine and biology. **Cancer Res.**, v.104, p.71-109, 1990.

- KALLINOWSKI, F.; BROWNELL, A.L.; VAUPEL, P.; BROWNELL, G.L.;
Combined tissue oxygen tension measurement and positron emission tomograph studies on glucose utilization in oncogene-transformed cell line tumor xenografts in nude mice. **Br. J. Radiol.**, v.64, p.350-359, 1991.
- KAPLAN, S.A.; BLAIVAS, J.G. Benign prostatic hypertrophy. **Hosp Med May**, p.77-86, 1990.
- KLIMBERG, V.S.; SOUBA, W.W.; SALLOUM, R.M.; PLUMLEY, D.A. Glutamine enriched diets support muscle glutamine metabolism without stimulating tumor growth. **J. Surg. Res.**, v.48, p.319-323, 1990.
- KNOX, L. S.; CROSBY, L.O.; FERRER, L. D.; et al. Energy expenditure in malnourished cancer patients. **Ann. Surg.**, v.197, p.152-162, 1983.
- KOVACEVIC, K.; MCGIVAN, J.D. Mitochondrial metabolism of glutamine and glutamate and its physiological significance. **Physiol. Rev.**, v.63, p.547-605, 1983.
- KREISBERG, R. A. Glucose - lactate interrelations in man. **N. Engl. J. Med.**, v.287, p.132-137, 1972.
- KRUGER, W.; MAYER, W.K.; SCHAEFER, C.; STOHRER, M.; VAUPEL, P.
Acute changes of systemic parameter in tumor-bearing rats, and of tumour glucose, lactate, and ATP levels upon local hyperthermia and/or hyperglycaemia. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, v.117, p.409-415, 1991.
- KUTZER, M.; JANISZEWSKI, J.; MEGUID, M.M. Amino acid profiles in tumor-bearing and pair-fed nontumor-bearing malnourished rats. **Cancer**, v.62, p.1492-1496, 1988
- LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELANGER, A.; LACOURSIERE, Y.; RAYNAND, J.P.; HUSSON, J.M. New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. **Prostate**, v.4, p.579, 1983.

- LABRIE, F.; BEDANGER, A.; DUPONT, A.; EMOND, J.; LACOURSIERE, Y.;
MONFETTE, G. Combined treatment with LHRH agonist and pure
antiandrogen in advanced carcinoma of prostate. **Lancet**, v.2, p.1090,
1984.
- LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELENGER, A.; GIGUERE, M.; LACOURSIERE, Y.;
EMOND, J.; MONFETTE, G.; BERGERON, V. Combination therapy with
flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced
prostate cancer: a marked improvement in response and survival. **J.**
Steroid. Biochem., v.23, p.833, 1985.
- LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELENGER, A.; POYET, P.; GIGUERE, M.;
LACOURCIERE, Y.; EMOND, J.; MONFETTE, G.; BORSANYL, J.P.
Combined treatment with flutamide and surgical or medical castration in
metastatic prostatic cancer. **Lancet**, v.1, p.48, 1986.
- LABRIE, F.; DUPONT, A.; LACOURCIERE, Y.; GIGUERE, M.; BELANGER, A.;
MONFETTE, G.; EMOND, J. Combined treatment with flutamide in
association with medical or surgical castration. **J. Urol.**, v.135, p.203, 1986.
- LABRIE, F.; DUPONT, A.; GIGUERE, M.; BARSANYL, J.P.; LACOURCIERE,
Y.; MONFETTE, G.; EMOND, J. Benefits of combination therapy with
flutamide in patients relapsing after castration. **Br. J. Urol.**, v.61,
p.341, 1988.
- LAMPRECHT, W. & TRAUTSCHOLD, I. Determination with hexokinase and
glucose-6-phosphate dehydrogenase. In: _____ **Methods of enzymatic
analysis** ed. Bergmeyer, H. U., p.543-551, Verlag chemie,
weinheim/academic press, New York, London, 1963.
- LEHNINGER, A. L.; SUDDTH, H. C.; WISE, J. B. D- α -hydroxybutyrate
dehydrogenase of mitochondria. **J. Biol. Chem.**, v.235, p.2450, 1960.

- LEHNINGER, A. L. Glicólise: a via central do catabolismo da glicose.
In: ____ **Princípios de bioquímica**. São Paulo, Sarvier, 1984, cap.15,
p.288-310.
- LEIBOWITZ, S.F. Paraventricular nucleus: A primary site mediating adrenergic
stimulation of feeding and drinking. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.8,
p.163-175, 1978.
- LEPOR, H. Introduction to the proceedings of a symposium on pharmacologic
intervention in benign prostatic hypertrophy. **Urology**, v.32, suppl, p. 3-4,
1988.
- LEW, E.A.; GARFINKEL, L. Mortality at ages 75 and older in the cancer
prevention study (CPSI). **Cancer J. clin.**, v.40, n.4, p. 210-224, 1990.
- LIANG, C.; LEE, N.; CATTELL, D.; LIANG, S. Glutathione regulates interleukin-2
activity on cytotoxic T-cells. **J. Biol. Chem.**, v.23, p.13519-13523, 1969.
- LILLY, M.B.; KATHOLI, C.R.; NG, T.C. Direct relationship between high -
energy phosphate content and blood flow in the methyl treated murine
tumors. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.7, p.885-889, 1985.
- LOSTROH, A.J.; LI, C.H. Stimulation of sex accessories of hypophysectomized
male rat by non-gonadotrophin hormones of the pituitary gland. **Acta
Endocrinol.**, v. 25, p. 1-16, 1975.
- LOWRY, O.H.; BERGER, S.K.; CARTER, J.G.; CHI, M.M.; MANCHESTER,
J.K.; KNOR, J.; PUSATERI, M.E. Diversity of metabolic patterns in human
brain tumors: enzymes of energy metabolism and related metabolites and
cofactors. **J. Neurochem.**, v.41, p. 994-1010, 1983.
- LYTTON, B.; EMERY, J.M.; HARVARD, B.M. The incidence of benign prostatic
obstruction. **Transactions of the American Association of GenitoUrinary
Surgeons**. v. 59, p. 65-71, 1967.

- MANN, T. **The Biochemistry of semen and the male reproductive tract**, 2.ed.
New York: John Wiley, 1964.
- MCNEAL, J.E. Regional morphology and pathology of the prostate. **Am J Clin Pathol.**, v.49, p.347, 1968.
- MCNEAL, J.E. The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. **J. Urol.**, v.107, p.1008-1016, 1972.
- MCNEAL, J.E. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. **Invest. Urol.**, v.15, p.340-345, 1978.
- MCNEAL, J.E. Anatomy of the prostate: An historical survey of divergent views. **Prostate**, v.1, p.3, 1980.
- MCNEAL, J.E. The zonal anatomy of the prostate. **Prostate**, v.2, p.35, 1981.
- MEADOWS, G.G.; OESER, D.E. Response of B16 melanoma-bearing mice to varying dietary levels of phenylalanine and tyrosine. **Nutr. Rep. Int.**, v.28, p.1073-1082, 1983.
- MOCHEGANI, E.; NISTICO, G.; SANTARELLI, L.; FABRIS, N. Effect of L-arginine on thymic function. Possible role of L-arginine: nitric oxide pathway. **Arch. Gerontol. Geriat.**, v.4 suppl, p.163-170, 1994.
- MONAKHOV, N.K.; NEISTADT, E.L.; SHYLOVSKII, M.M.; SHVARTSMAN, A.L.; NEIFAKH, S.A. Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant tumor tissues. **J. natl. Cancer Inst.**, v.61, p.27-34, 1978.
- MOORE, R.A. Benign hypertrophy of the prostate: A morphological study. **J. Urol.**, v. 50, p. 680-710, 1943.
- MOROTE, J.; RUIBAL, A.; PASCUAL, C.; PALOV, J.; DE TORRES, J.A. Bone narrow prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase levels: are they helpful in staging prostatic cancer? **J. Urol.**, v.137, p.291, 1987.
- MOSTOFI, F.K. Problem of grading carcinoma of prostata. **Semin. Oncol.**, v.3, p.161, 1976.

- MUELLER-KLIESER, W.; VAUPEL, P.; MANZ, R.; SCHMIDSEDER, R.
Intracapillary Oxyhemoglobin saturation of malignant tumors in humans.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys., v.7, p.1397, 1981.
- MYDLO, J.H.; BULBUL, M.A.; RICHON, V.M.; HESTON, W.D.W.; FAIR, W.
Heparin-binding growth factor isolated from human prostatic extracts.
Prostate, v.12, p.343-55, 1988.
- NAINI, A.B.; DICKERSON, J.W.T.; BROWN, M.M. Preoperative and
postoperative levels of plasma protein and amino acid in esophageal and
lung cancer patients. **Cancer**, v.62, p.355-360, 1988.
- NAKASHIMA, R.A.; SCOTT, L.J.; PEDERSEN, P.L. The role mitochondrial
hexokinase binding in the abnormal energy metabolism of tumor cell lines.
ann.N.Y. acad. Sci., v.488, p.438-450, 1986.
- NELSON, B.D.; KABIR, F. The role of mitochondrial outer membrane in energy
metabolism of tumor cells. **Biochemie**, v.68, p.407-415, 1986.
- NEWSHOLME, E.A.; CRABTREE, B.; ARDAWI, M.S.M. Glutamine metabolism
in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance. **Q. J.
Exp. Physiol.**, v.70, p.473-489, 1985.
- NEWSHOLME, E. A.; START, C. Regulation of fat metabolism in liver.
In: _____ **Regulation in metabolism**. England. J. W. Arrowsmith Bristol,
1981, cap. 7, p.300-323.
- NISHI, N.; MATUO, U.; KUNITOMI, K.; TAKENAKA, I.; USAMI, M.; KOTAKE, T.
et al. Comparative analysis of growth factors in normal and pathologic
human prostates. **Prostate**, v.13, p.39-48, 1988.
- NORTON, J. A.; BURT, M. E.; BRENNAN, M. F. In vivo utilization of substrate
by human sarcoma-bearing limbs. **Cancer**, v.45, p.2934-2939, 1980.
- PEETS, E.A.; HENSON, M.F.; NERI, R. On the mechanism of the anti-
androgenic action of flutamide in the rat. **Endocrinology**, v.94, p.532, 1974.

- PERTSCHUK, L. P.; ZAVA, D. T.; TOBIN, E. H.; et al. Histochemical detection of steroid hormone receptors in the human prostate. In: _____ MURPHY, G. P. and SANDBERG, A. A. (eds.) **Progress in clinical and biological research**. v.33, p.113-132, (New York: Alan R. Liss), 1979.
- PONT, A. Long-term experience with high dose ketoconazole therapy in patients with stage D2 prostatic carcinoma. **J. Urol.**, v.137, p.902, 1987.
- PONTES, J. E.; OHE, H.; WATANABE, H.; MURPHY, G. P. Transrectal ultrasonography of the prostate. **Cancer**, v.53, p.1369, 1984.
- PRESANT, C.A.; SELOWAY, M.S.; KLIOZE, S.S.; KOSOLA, J.W.; YATABAV, A.L.; MENDES, R.G.; KENNEDY, P.S.; WYRES, M.R.; NAESSIG, V.S.; FORD, K.S. Buserelin as primary therapy in advanced prostatic carcinoma. **Cancer**, v.56, p.2416, 1985.
- PRESANT, C.A.; SELOWAY, M.S.; KLIOZE, S.S.; YAKABOW, A.; PRESANT, S.N.; MENDES, R.G.; KENNEDY, P.S.; WYRES, M.R., NAESSIG, V.L.; TODD, B.; WISEMAN, C.L.; BOUZAGLOU, A.; TANEBAUM, B.; EVENTO, V.D. Buserelin treatment of advanced prostatic carcinoma. Long-term follow-up antitumor responses and improved quality of life. **Cancer**, v.589, p.1713, 1987.
- REISCHAUER, F. Die Entstehung der sogenannten prostata hypertrophie. **Virchow's Arch.** v.256, p.357-389, 1925.
- REYNOLDS, J.V.; THOM, A.K.T.; ZHANG, S.M.; ZIEGLER, M.M.; NAJI, A.; DALI, J.M. Arginine protein malnutrition and cancer. **J. Surg. Res.**, v.45, p.513-522, 1988.
- RICHTSMEIER, W.; DAUCHY, R.; and SAUER, L.A. In vivo nutrient uptake by head and neck cancers. **Cancer Res**, v.47, p.5230-5233, 1987.
- ROBINSON, J.N.; GUTMAN, E.B.; GUTMAN, A.B. Clinical significance of increased "acid" phosphatase in patients with bone metastases secondary to prostatic carcinoma. **J. Urol.**, v.42, p.602, 1939.

- ROFE, A.M.; BAIS, R.; CONYERS, R.A.J. Ketone body metabolism in tumour-bearing rats. **Biochem. J.**, v.233, p.485-491, 1986.
- ROFE, A.M.; BOURGEOIS, C.S.; CONYERS, R.A.J. Insulin action in cancer cachexia. **Cancer Res.** v.49, p.5949-5953, 1993.
- SANFORD, E.J.; PAULSON, D.F.; ROHNER, T.J.; DRAGO, J.R.; SANTEN, R.J.; BARDIN, C.W. The effects of castration on adrenal testosterone secretion in men with prostatic carcinoma. **J. Urol.**, v.118, p.1019, 1977.
- SAUER, L.A.; DAUCHY, R.T. Ketone body, glucose, lactic acid and amino acid utilization by tumors in vivo in fasted rats. **Cancer Res.**, v.42, p.3497-3503, 1983
- SAUER, L.A.; STAYMAN, J.W.; and DAUCHY, R.T. Amino acid, glucose, and lactic acid utilization in vivo by rat tumors. **Cancer Res.**, v.42, p.4090-4097, 1982.
- SCARDINO, P.T. Early detection of prostate cancer. **Urol. Clin. Nort. Am.**, v.16, p.635, 1989.
- SCHROEDER, F.H.; BETT, E. Carcinoma of the prostate: a study of 213 patients with stage C tumors treated by total perineal prostatectomy. **J. Urol.**, v.114, p.257, 1975.
- SHAPIRO, E.; HARTANTO, V.; LEPOR, H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. **J. Urol.**, v.147, p.1167-1170, 1992.
- SHIKE, M. Nutritional support of the cancer patient. **Triangle**, v.31, p.25-33, 1992.
- SIBLEY, P.E.C.; HARPER, M.E.; PEELING, W.B.; GRIFFITHS, K. Growth hormonal and prostatic tumors: localization using a monoclonal human growth hormone antibody. **J. Endocrinol.**, v.103, p.311-315, 1984.
- SILVERBERG, E.; LUBERA J.A. Cancer Statistics, **Cancer J.**, v.39, p.3, 1989.
- SLEIN, apud VASCONCELOS, P.R.L. **Hepatic metabolism during sepsis.** Oxford: University Oxford, 1987. Tese (Doctor of philosophy), p.54.

- SMITH, C.; ASSIMOS, D.; LEE, C.; GRAYHACK, J.T. Metabolic action of prolactin on the prostate: independent of androgen action. **Prostate**, v. 6, p.49, 1985.
- SMITH, E.R.; HAGOPIAN, M. Uptake in secretion of carcinogenic chemicals by the dog and rat prostate. In: MURPHY, G.P., SANBERG, A.A., KARR, J.P. (Eds.): **The Prostate Cell: Structure and Function**, Part B. New York: Alan R. Liss, 1981, pp. 131-163.
- SMITH, M.J.V. The lymphatics of the prostate. **Invest Urol.**, v.3, p.439-444, 1966.
- SOUBA, W.W.; SMITH, R.J.; WILMORE, D.W. Glutamine metabolism by the intestinal tract. **J. Parent. Ent. Nut.**, v.9, p.608-619, 1985
- SROUGI, M. Prefácio. In: **Hiperplasia prostática**. Rio de Janeiro: Record, 1995.
- STAMEY, T.A. Second Stanford Conference on International Standardization of Prostate-Specific Antigen Immunoassays: September 1 and 2, 1994. **Urology**, v. 45, p.173-184, 1995.
- STAMEY, T.A.; KABALIN, J.N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. **J. Urol.**, v.141, p.1070-1075, 1989.
- STAMEY, T.A.; KABALIN, J.N.; MCNEAL, J.E.; JOHNSTONE, I.M.; FREIHA, F.; REDWINE, E.A.; YANG, N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. **J. Urol.**, v.141, p.1076-1081, 1989.
- STAMEY, T.A.; YANG, N.; HAY, A.R.; MCNEAL, J.E.; FREIHA, F.S.; REDWINE, E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of prostate. **New Engl. J. Med.**, v.317, p.909-916, 1987.
- SWEENEY, M.J.; ASHMORE, J.; MORRIS, H.P.; WEBER, G. Comparative biochemistry of hepatomas. IV. Isotope studies of glucose and fructose metabolism in liver tumors of different growth rates. **Cancer Res.**, v.23, p.995-1002, 1991.

- TACHIBANA, K.; MUKAI, K.; HIRAOKA, I.; et al. Evaluation of the effect of arginine-enriched amino acid solution on tumor growth. **J. Parent. Ent. Nut.**, v.9, p.428-434, 1985.
- TAKI, Y.; UKIKUSA, M.; MORIMOTO, T.; et al. Short-term changes in blood ketone body ratio in the phase immediately after liver transplantation. **Transplantation**, v.43, p.350-353, 1987.
- THAKUR, A. N.; VAZE, A. Y.; DATTATREYAMURITHY, B.; SHETH, A. R. Isolation and characterization of inhibin from human seminal plasma. **Ind. J. Expl. Biol.**, v.19, p.307, 1981.
- THEUER, R.C. Effect of essential amino acid restriction on the growth of female C57BL mice and their implanted BW10232 adenocarcinoma. **J. Nutr.**, v.101, p.223-232, 1971.
- THOMPSON, S.A.; ROWLEY, D.R.; HEIDGER, P.M. Effects of estrogen upon the fine structure of epithelium and stroma in the rat ventral prostate gland. **Invest. Urol.**, v.17, p.83-9, 1979.
- TRACHTENBERG, J. Ketoconazole therapy in advanced prostatic cancer. **J. Urol.**, v.132, p.61, 1984.
- TSAI, Y.C.; HARRISON, H.H.; LEE, C.; et al. Systemic characterization of human prostatic fluid proteins with two dimensional electrophoresis. **Clin Chem** v.30, p.2026-2030, 1984.
- VAUPEL, P.; KALLINOWSKI, F. Tissue oxygenation of primary and xenotransplanted human tumors. In: FIELDEN, E. M.; et al (eds.) **"Radiation Research"**, London, Taylor e Francis, 1987.
- VAUPEL, P.; KALLINOWSKI, F.; OKUNIEFF, P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. **Cancer Res.**, v.49, p.6449-6465, 1989.
- VAUPEL, P.; KELLEHER, D.K.; ENGEL, T. Stable bioenergetic status despite substantial changes in blood flow and tissue oxygenation in a rat tumor. **Br. J. Cancer**, v.69, p.46-49, 1994.

- WALSH, P.C.; KORENMAN, S.G. Mechanism of androgenic action: effect of specific intracellular inhibitors. **J. Urol.**, v.105, p.850, 1971.
- WALSH, P.C.; SIITERI, P.K. Suppression of plasma androgens by spironolactone in castrated men with carcinoma for the prostate. **J. Urol.**, v.114, p.254, 1975.
- WALSH, P.C.; DONKER, P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. **J. Urol.**, v.128, p.492, 1982.
- WALSH, P.C.; LEPOR, H.; EGGLESTON, J.C. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. **Prostate**, v.4, p.473, 1983.
- WANG, M.C.; VALENZUELA, L.A.; MURPHY, G.P.; CHU, T.M. Purification of a human prostate specific antigen. **Invest. Urol.**, v.17, p.159, 1979.
- WARBURG, O. **The Metabolism of Tumors**. New York, Richard R. Smith, 1931, p.129-169.
- WATERHOUSE, C.; KEILSON, J. Cori cycle activity in man. **J. Clin. Invest.**, v.48, p.2359-2366, 1969.
- WENDLING, P.; MANZ, R.; THEWS, G.; VAUPEL, P. Homogeneous oxygenation of rectal carcinomas in humans. A critical parameter for preoperative irradiation? **Adv. Exp. Med. Biol.**, v.180, p.293, 1984.
- WILLIAMS, R.D. Prostata-specific antigen. **J. Urol.**, v.140, p.1030, 1988.
- WILLIAMSON, D.H.; MELLANBY, J.; KREBS, H.A. Enzymic determinations of the D-Hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood. **Biochem. J.**, v.82, p.90-96, 1962.
- WILLIAMSON, D. H.; LUND, P.; KREBS, H. A. The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. **Biochem. J.** v.103, p.514-527, 1967.
- WILSON, E.M.; SMITH, E.P. Growth factors in the prostate. **Prog. Clin. Biol. Res.**, v.239, p.205-33, 1987.

WOOLLEY III, P.V.; COLT, R.; MAGNO, M. Possibilities for a role of L-

glutamine and L-asparagine antagonists in the treatment of gastrointestinal cancer. **Cancer Treat. Rep.**, v.63, p.1039-1040,1979.

YOUNG, H.H. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the

prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in 4 cases. **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, v.16, p.315, 1905.

ZARIDZE, D.G.; BOYLE, P. Cancer of prostate: epidemiology and aetiology.

Br. J. Urol., v.59, p.493,1987.

Publicação oriunda deste manuscrito:

**COMPARATIVE STUDY ON BLOOD AND TISSUE CONCENTRATION OF
METABOLITES INDUCED BY PROSTATIC FIBROADENOMATOUS HYPERPLASIA
VERSUS PROSTATIC ADENOCARCINOMA IN HUMANS**

J. Parent. Ent. Nut., v.20, No. 1, 1996, (Abstract).