

# Análisis cualitativo de los cambios morfológicos en la próstata y vesículas seminales tras el tratamiento con dutasterida y tamsulosina

## *Qualitative analysis of morphological changes in the prostate and seminal vesicles after treatment with dutasteride and tamsulosin*

Marcello Henrique Araujo Da Silva

*Unidade de Pesquisa Urogenital. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Instituto de Pesquisa Clínica e Patológica Da Silva (IDS); Escola de Farmácia - Unidade Alcântara - Universidade Estácio de Sá (UNESA). Rio de Janeiro, Brasil.*

### RESUMEN

**Introducción:** El objetivo es realizar un análisis cualitativo de los cambios morfológicos de la próstata y vesículas seminales en un modelo de roedores.

**Metodología:** Fueron usados 40 ratones Wistar machos divididos en 4 grupos: Grupo control (Ctrl, grabado con agua, n=10); Grupo Dutasterida (Dut, medicados con 0,5 mg/Kg/día de dutasteride, n=10); Grupo Tamsulosina (Tam, medicados con 0,4 mg/Kg/día de tamsulosina, n=10) e grupo Dutasterida e Tamsulosina (CombaT, tratamiento asociado n = 10). Con drogas por vía oral durante 40 días consecutivos. Los animales fueron sacrificados por sobredosis anestésica de isoflurano (Cristália, São Paulo, Brasil) y las vesículas seminales y próstatas fueron coletadas juntas e fijadas en formalina tamponada a 4% respetando un tiempo mínimo de 24 horas. Después de este plazo se realizó un análisis cualitativo observacional del complejo urogenital (próstata ventral y vesículas seminales) fotografía representativa.

**Resultados:** El grupo de animales tratados con dutasterida y tamsulosina mostró la mayor cantidad de cambios morfológicos. El grupo tratado con dutasterida mostró una reducción aparente de los órganos del sistema urogenital. Los animales tratados con tamsulosina en un análisis observacional no mostraron cambios morfológicos en el sistema urogenital.

**Palabras clave:** Dutasterida; Tamsulosina; Vesícula seminal y Próstata.

### ABSTRACT

**Introduction:** The objective is to perform a qualitative analysis of the morphological changes of the prostate and seminal vesicles in a rodent model.

**Methodology:** 40 male Wistar mice were used, divided into 4 groups: Control group (Ctrl, water-recorded, n=10); Dutasteride Group (Dut, medicated with 0.5 mg/Kg/day of dutasteride, n=10); Tamsulosin group (Tam, medicated with 0.4 mg/Kg/day of tamsulosin, n = 10) and Dutasteride and Tamsulosin group (CombaT, associated treatment n = 10). With oral drugs for 40 consecutive days. The animals were sacrificed by anesthetic overdose of isoflurane (Cristália, São Paulo, Brazil) and the seminal vesicles and prostates were collected together and fixed in 4% buffered formalin, respecting a minimum time of 24 hours. After this period, a qualitative observational analysis of the urogenital complex (ventral prostate and seminal vesicles) was carried out with a representative photograph.

**Results:** The group of animals treated with dutasteride and tamsulosin showed the greatest amount of morphological changes. The dutasteride-treated group showed an apparent reduction in the organs of the urogenital system. Animals treated with tamsulosin in an observational analysis showed no morphological changes in the urogenital system.

**Keywords:** Dutasteride; Tamsulosin; Seminal vesicle and Prostate.

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una enfermedad caracterizada por el agrandamiento de los tejidos del estroma y el epitelio prostático y la reducción del flujo urinario, lo que resulta en manifestaciones comúnmente conocidas como síntomas del tracto urinario inferior (LUTS)<sup>1</sup>. Se sabe que el envejecimiento está relacionado con la HPB, que afecta al 50% de los hombres mayores de 50 años y al 90% de los hombres de 80 años<sup>1-3</sup>.

El tratamiento farmacológico de primera línea para la HPB indicado por la Asociación Europea de Urología y la Asociación Americana de Urología son los inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI)<sup>4, 5</sup>. Esta clase de fármacos impide la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT) y de androstenediona en 5-alfa-androstenediona. El producto final de estas conversiones es DHT, un andrógeno más activo<sup>1</sup>. Dado que la próstata es un órgano dependiente de andrógenos, la reducción de los niveles de DHT suele ser suficiente para reducir el volumen de la próstata y tratar los síntomas clínicos asociados con la HPB<sup>1, 2</sup>.

El sistema urogenital es básicamente androgénico y la supresión de andrógenos puede generar cambios en la morfología e histoarquitectura de la próstata, pene, testículos, riñones y otros órganos<sup>6-12</sup>.

En países emergentes o subdesarrollados como Brasil, el costo-efectividad del uso de 5-ARI debe ser discutido, ya que la prescripción de estos medicamentos se correlaciona con la vulnerabilidad social de los hombres con HPB, lo que influye en el tratamiento de estos pacientes. Además, los efectos adversos de estos fármacos deben discutirse con el paciente<sup>13</sup>.

El tratamiento con dutasterida puede provocar efectos adversos. Por ejemplo, previamente se han descrito alteraciones histomorfológicas de los cuerpos cavernosos asociadas a la función eréctil<sup>6, 8, 9, 14</sup>. Además, los 5-ARI disminuyen la expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF)<sup>15</sup> y alteran la histoarquitectura renal<sup>7, 10, 16-18</sup>.

En los últimos años ha surgido una nueva línea de tratamiento combinado que describe el uso com-

binado de dutasterida con tamsulosina. Este tratamiento puede reducir los efectos adversos en el pene de los hombres después del tratamiento con dutasteride<sup>19-21</sup>. La tamsulosina es un bloqueador alfa-1 que actuará para relajar el músculo liso en el estroma prostático de los hombres con HPB y aumentará la micción en estos pacientes<sup>22</sup>. Sin embargo, el tratamiento con tamsulosina puede promover efectos adversos como hipotensión, eyaculación retrógrada, entre otros<sup>22</sup>.

El objetivo de este estudio fue describir mediante un análisis cualitativo los posibles cambios morfológicos en el sistema urogenital provocados por el tratamiento con dutasterida y tamsulosina.

## METODOLOGÍA

### Modelo animal y diseño experimental

En este estudio se utilizaron cuarenta ratas Wistar. Todos los animales fueron criados en nuestro laboratorio e incluidos en el experimento a los cuatro meses de edad. Se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada ( $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ) y ciclos artificiales de luz-oscuridad (luces encendidas de 7:00 am a 7:00 pm), y tuvieron libre acceso a agua y comida estándar para ratas. Este proyecto fue aprobado formalmente por el comité de ética local bajo el protocolo número CEUA-057/2018.

Los animales Wistar formaron el grupo: control (Ctrl, n = 10) que recibieron agua destilada; Grupo (Dut, n = 10) compuesto por ratas Wistar tratadas con dutasterida (Avodart 0,5 mg/kg/día, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia)<sup>6, 8</sup>; Grupo (Tam, n = 10) compuesto por ratas Wistar tratadas con tamsulosina (Secotéx 0,4 mg/Kg/día, Astellas Pharma, Meppel, Holanda)<sup>23, 24</sup> y Grupo (CombAT, n = 10) compuesto por ratas tratadas con Wistar con dutasterida y tamsulosina (Combodart 0,5 mg/kg/día y 0,4 mg/kg/día, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia). Todas las administraciones se realizaron por sonda (diluida en el mismo volumen final) durante 40 días consecutivos.

Los animales fueron sacrificados por sobredosis anestésica de isoflurano (Cristália, São Paulo, Brasil) y las vesículas seminales y próstatas fueron recolec-

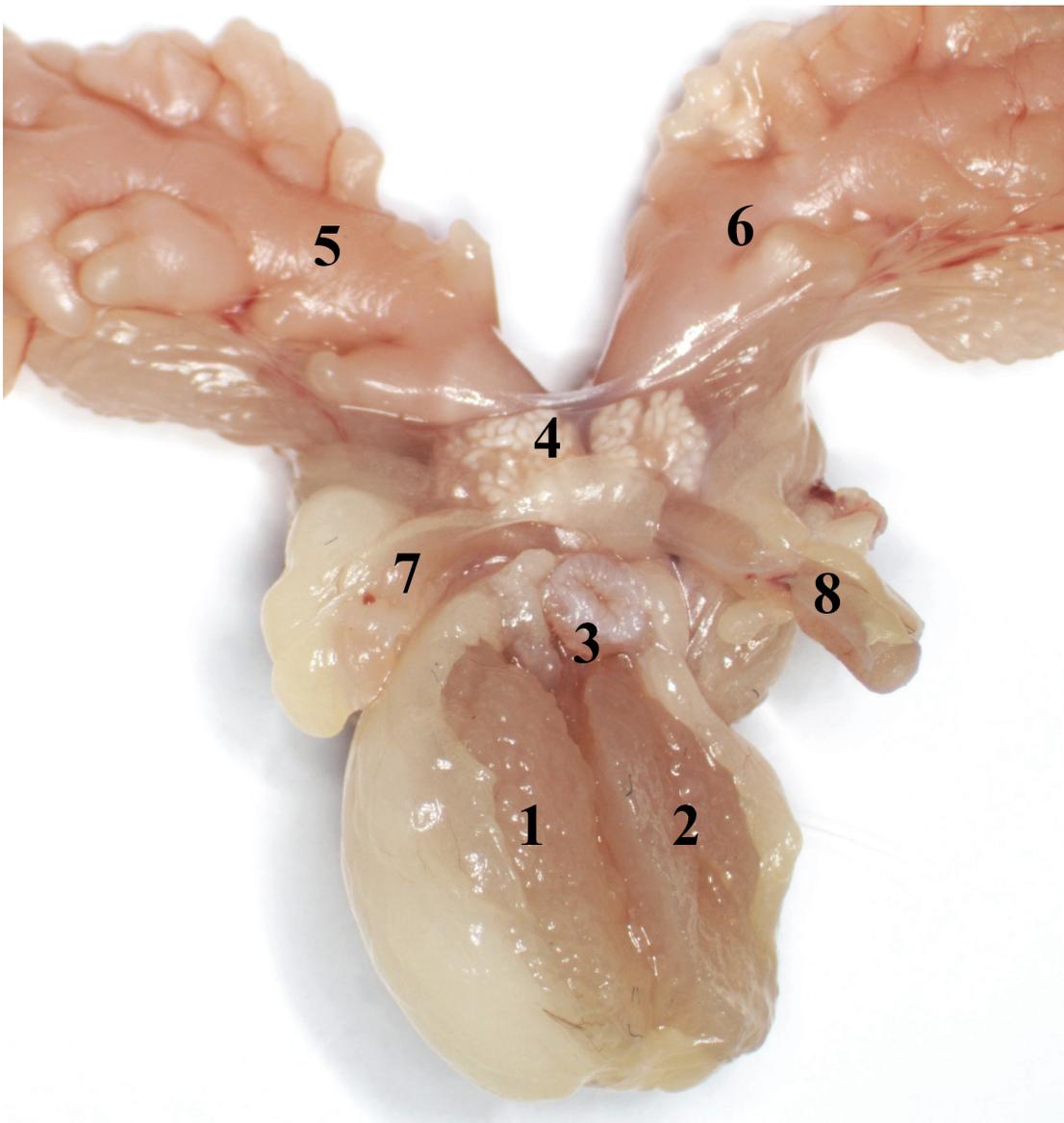
tadas juntas y fijadas en formalina tamponada al 4% respetando un tiempo mínimo de 24 horas. Después de este período, realicé un análisis observacional cualitativo del complejo urogenital (próstata ventral y vesículas seminales) utilizando una fotografía representativa (Figura 1). Las fotos fueron tomadas con 15 aumentos, con cámara digital a color Axio-cam 506 (Carl Zeiss Microscopy, Jena, Alemania) acoplado al estereomicroscopio Stereo Discovery V8 (Carl Zeiss).

## RESULTADOS

El grupo CombAT mostró la mayor reducción en la próstata ventral en comparación con los otros grupos. Los animales del grupo Dut también mostraron una reducción constante de la próstata ventral en comparación con el grupo Ctrl. quien mostró la mayor reducción en el tamaño de la próstata ventral fue el grupo CombAT (Figura 2).

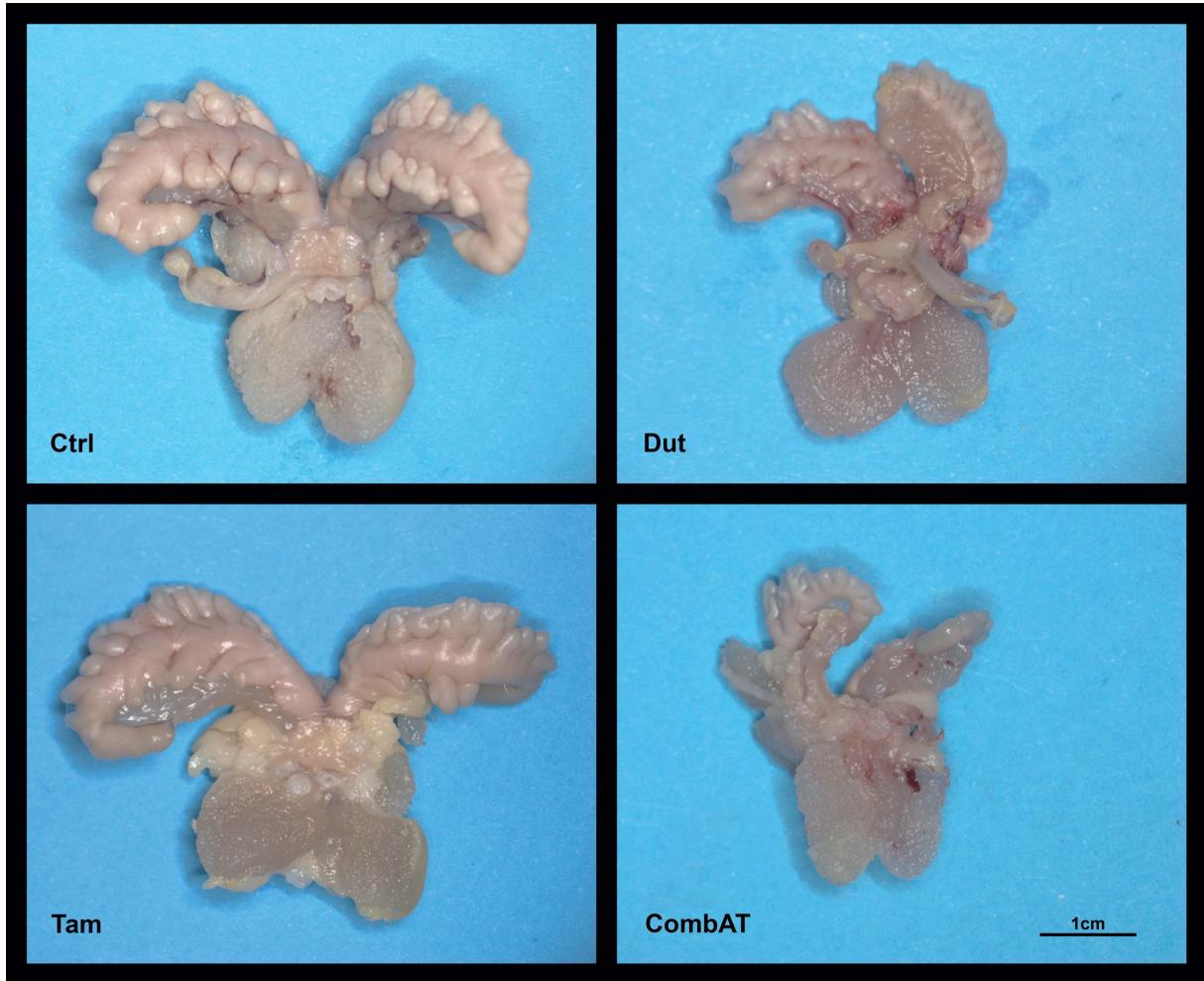
La vesícula seminal disminuyó en los grupos CombAT y Dut en comparación con el grupo Ctrl.

**Figure 1:** Fotografía representativa del grupo control.



Leyenda: <sup>1</sup>PL = próstata lateral; <sup>2</sup>PV = próstata ventral; <sup>3</sup>BB = base de la vejiga; <sup>4</sup>GC = Glándula de coagulación; <sup>5</sup>VSD = Vesícula seminal derecha; <sup>6</sup>VSE = vesícula seminal izquierda; <sup>7</sup>DDD = conducto deferente derecho; <sup>8</sup>DDE = conducto deferente izquierdo.

**Figure 2:** Junta representativa del complejo urogenital



Leyenda: Ctrl = Grupo de control; Dut = grupo tratado con dutasterida; Tam = grupo tratado con tamsulosina; CombAT = grupo tratado con dutasterida y tamsulosina.

Sin embargo, en el grupo Tam, no hubo alteraciones visibles en la morfología de las vesículas seminales en comparación con el grupo Ctrl (Figura 2).

## DISCUSIÓN

La próstata es un órgano dependiente de andrógenos<sup>1,25</sup>. En ratas, la próstata se puede dividir en 4 zonas y la zona más cercana a la zona de transición es la próstata ventral del modelo de roedor<sup>26</sup>.

La vesícula seminal también es un órgano dependiente de andrógenos<sup>27-29</sup>. La supresión de DHT puede promover alteraciones severas en la vesícula seminal<sup>12</sup>. Estos cambios son consistentes con lo que vimos en los grupos Dut y CombAT.

La supresión de DHT después de la castración ya se ha visto en otro estudio<sup>30</sup>. Los animales que fueron castrados presentaron alteraciones en la vesícula seminal, como la inhibición de la síntesis y producción de los adendorreceptores  $\alpha 1A$  y  $\alpha 1B11$ . Tales alteraciones también se observaron en este estudio en los animales tratados con CombAT, fueron los que presentaron mayores alteraciones en la morfología de las vesículas seminales.

Este estudio tiene una limitación porque los análisis histomorfométricos aún se están realizando en diferentes órganos y los resultados de este estudio no deben trasladarse directamente a humanos.

## CONCLUSIÓN

El grupo de animales tratados con dutasterida y tamsulosina mostró la mayor cantidad de cambios morfológicos. El grupo tratado con dutasteride mostró una reducción aparente de los órga-

nos del sistema urogenital. Los animales tratados con tamsulosina en un análisis observacional no mostraron cambios morfológicos en el sistema urogenital.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Da Silva MHA, De Souza DB. Current evidence for the involvement of sex steroid receptors and sex hormones in benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol*. 2019;11:1-8.
2. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am*. 2016 Aug;43(3):289-97.
3. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. *J Sex Med*. 2008 Dec;5(12):2917-24.
4. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1099-109.
5. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, et al. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *J Urol*. 2018 Sep;200(3):612-9.
6. Da Silva MHA, Costa WS, FJ BS, De Souza DB. The corpus cavernosum after treatment with dutasteride or finasteride: A histomorphometric study in a benign prostatic hyperplasia rodent model. *Asian J Androl*. 2018 Sep-Oct;20(5):505-10.
7. Da Silva MHA, Estrada JHD, Gregorio BM, Sampaio FJB, Souza DB. Does treatment with dutasteride or finasteride has impact on renal morphology? Experimental study. *Acta Cir Bras*. 2021;36(7):e360703.
8. Da Silva MHA, Medeiros JL, Jr., Costa WS, Sampaio FJB, De Souza DB. Effects of the dutasteride and sildenafil association in the penis of a benign prostatic hyperplasia animal model. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1009-15.
9. Pinsky MR, Gur S, Tracey AJ, Harbin A, Hellstrom WJ. The effects of chronic 5-alpha-reductase inhibitor (dutasteride) treatment on rat erectile function. *J Sex Med*. 2011 Nov;8(11):3066-74.
10. Tian HL, Zhao CX, Wu HY, Xu ZX, Wei LS, Zhao RT, et al. Finasteride reduces microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor in renal tissue of diabetic rats. *Am J Med Sci*. 2015 Jun;349(6):516-20.
11. Mendes FR, Hamamura M, Queiroz DB, Porto CS, Avellar MC. Effects of androgen manipulation on alpha1-adrenoceptor subtypes in the rat seminal vesicle. *Life Sci*. 2004 Aug 6;75(12):1449-63.
12. Kashiwagi B, Shibata Y, Ono Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. Effect of androgen concentration on seminal vesicle blood flow in rats-establishment of new highly sensitive simultaneous androgen measurement method. *Urology*. 2005 Jul;66(1):218-23.
13. Da Silva MHA, De Souza JA. Vulnerability of patients with prostatic hyperplasia treated with dutasteride and finasteride. *Revista Bioética*. 2021;29 (2):394-400.
14. Sung HH, Yu J, Kang SJ, Chae MR, So I, Park JK, et al. Persistent Erectile Dysfunction after Discontinuation of 5-Alpha Reductase Inhibitor Therapy in Rats Depending on the Duration of Treatment. *World J Mens Health*. 2019 May;37(2):240-8.
15. Da Silva MHA, Correa CL, Estrada JHRD. ¿Dutasterida y finasterida tienen efecto quimiopreventivo y quimioterápico en el cáncer de próstata? *Revista Argentina de Urología* (1990). 2019;84:21-9.
16. Baig MS, Kolasa-Wolosiuk A, Pilutin A, Safranow K, Baranowska-Bosiacka I, Kabat-Koperska J, et al.

- Finasteride-Induced Inhibition of 5alpha-Reductase Type 2 Could Lead to Kidney Damage-Animal, Experimental Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 May 16;16(10).
17. Haggstrom S, Topping N, Moller K, Jensen E, Lund L, Nielsen JE, et al. Effects of finasteride on vascular endothelial growth factor. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36(3):182-7.
  18. Cirakoglu A, Yuce A, Benli E, Kasko Arici Y, Dugeroglu H, Ogreden E. Is erectile dysfunction an early clinical symptom of chronic kidney disease? *Aging Male*. 2021 Dec;24(1):24-8.
  19. Roehrborn CG, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM, Wilson TH, Roos EPM, Santos JC, et al. A prospective randomised placebo-controlled study of the impact of dutasteride/tamsulosin combination therapy on sexual function domains in sexually active men with lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int*. 2018 Apr;121(4):647-58.
  20. Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duoart((R))) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int*. 2015 Sep;116(3):450-9.
  21. Roehrborn CG, Rosen RC, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM, Wilson TH, Lulic Z, et al. Men's Sexual Health Questionnaire score changes vs spontaneous sexual adverse event reporting in men treated with dutasteride/tamsulosin combination therapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A post hoc analysis of a prospective, randomised, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2020 May;74(5):e13480.
  22. Leibacher NW, Da Silva MHA. The Adverse Effects of Tamsulosin in Men with Benign Prostatic Hyperplasia, a Review of the Literature. *American Journal of Life Sciences*. 2019;7 (4):68-74.
  23. Oyarzabal A, Perez Y, Molina V, Mas R, Ravelo Y, Jimenez S. D-004 ameliorates phenylephrine-induced urodynamic changes and increased prostate and bladder oxidative stress in rats. *Transl Androl Urol*. 2015 Aug;4(4):391-7.
  24. Arruzazabala ML, Mas R, Molina V, Noa M, Carbajal D, Mendoza N. Effect of D-004, a lipid extract from the Cuban royal palm fruit, on atypical prostate hyperplasia induced by phenylephrine in rats. *Drugs R D*. 2006;7(4):233-41.
  25. Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, Maggi M. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. *Sex Med Rev*. 2019 Apr;7(2):259-71.
  26. Alves-Pereira JL, Colli S, Marques DS, Sampaio FJ, Ramos CF. Molecular and morphometric analysis of the rat ventral prostate injected with leptin. *Regul Pept*. 2012 Jun 10;176(1-3):6-12.
  27. Vassalli JD, Huarte J, Bosco D, Sappino AP, Sappino N, Velardi A, et al. Protease-nexin I as an androgen-dependent secretory product of the murine seminal vesicle. *EMBO J*. 1993 May;12(5):1871-8.
  28. Li R, Li H, Rao K, Liu K, Zhang Y, Liu X, et al. Curcumin ameliorates atrophy of seminal vesicle via reduction of oxidative stress in castrated mice. *PeerJ*. 2019;7:e7192.
  29. Simon AM, Brochard D, Morel L, Veyssiere G, Jean C. The androgen-dependent mouse seminal vesicle secretory protein of 99 amino acids (MSVSP99): regulation of the mRNA and preliminary characterization of the promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1997 Apr;61(1-2):87-95.
  30. Miranda AF, Gallo CB, De Souza DB, Costa WS, Sampaio FJ. Effects of castration and late hormonal replacement in the structure of rat corpora cavernosa. *J Androl*. 2012 Nov-Dec;33(6):1224-32.