

## EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

### Síndrome pós-finasterida ☆,☆☆



Ana Francisca Junqueira Ribeiro Pereira \* e Thaissa Oliveira de Almeida Coelho 

Ambulatório de Tricologia, Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 11 de fevereiro de 2020; aceito em 14 de fevereiro de 2020  
Disponível na Internet em 18 de maio de 2020

#### PALAVRAS-CHAVE

Alopecia;  
Finasterida;  
Inibidores de 5-alfa  
redutase

**Resumo** A finasterida é um inibidor da enzima 5 $\alpha$ -redutase já aprovado para o tratamento da alopecia androgenética masculina desde 1997. Ao longo do tempo, tem sido considerada uma droga segura e bem tolerada, com efeitos colaterais raros e reversíveis. Recentemente, têm surgido relatos de reações adversas relacionadas ao medicamento que persistiram por pelo menos três meses após a suspensão da droga, emergindo o termo síndrome pós-finasterida, que engloba reações adversas persistentes nos campos sexual, neuropsiquiátrico e físico. Os estudos até o momento não permitem refutar ou confirmar a síndrome pós-finasterida como uma entidade nosológica. Caso ela de fato exista, parece ocorrer em indivíduos susceptíveis, expostos mesmo que a pequenas doses e por curto período, cujos sintomas podem persistir por longa data. A partir dos dados atualmente disponíveis, o emprego de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase em indivíduos com história prévia de depressão, disfunção sexual ou infertilidade deve ser avaliado com cautela e a conduta individualizada.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

A finasterida é um inibidor da enzima 5 $\alpha$ -redutase tipos 1 e 2 – com maior afinidade pelo tipo 2 – aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos para tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB) desde 1992

e para tratamento da alopecia androgenética (AAG) masculina desde 1997.<sup>1</sup>

Com meia-vida curta, entre 4,7 e 7,1 horas,<sup>1</sup> ela é capaz de reduzir significativamente os níveis séricos, prostáticos e do couro cabeludo de diidrotestosterona (DHT), além de elevar discretamente os níveis de testosterona,<sup>2</sup> geralmente sem ultrapassar os valores laboratoriais de referência nesse último caso.

Ao longo do tempo, vários estudos demonstraram se tratar de uma droga segura e bem tolerada, com efeitos colaterais raros e reversíveis, tais como redução da libido sexual e do volume ejaculatório, sendo mais comuns com a dose diária de 5 mg, usada nos casos da HPB.<sup>1</sup>

Porém, há pouco mais de uma década, têm surgido relatos de reações adversas relacionadas à finasterida que persistiram por pelo menos três meses após a suspensão da droga. Emergiu então o termo síndrome pós-finasterida (SPF), que engloba

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.02.001>

☆ Como citar este artigo: Pereira AFJR, Coelho TOA. Post-finasteride syndrome. *An Bras Dermatol.* 2020;95:271–7.

☆☆ Trabalho realizado no Ambulatório de Tricologia, Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [anafranciscadermato@gmail.com](mailto:anafranciscadermato@gmail.com) (A.F. Pereira).

reações adversas persistentes nos campos sexual, neuropsiquiátrico e físico em pacientes que fizeram uso do medicamento.

Em consequência disso, agências regulatórias de diversos países emitiram advertências em relação ao fármaco e, em 2012, a FDA exigiu alteração na bula da finasterida nos EUA, incluindo a possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais persistentes.<sup>3</sup> Em 2015, a SPF foi relacionada no rol de doenças raras e genéticas dos *US National Institutes of Health* (NIH).<sup>4</sup>

Constituem sintomas da SPF diminuição ou completa perda da libido, baixa ou nenhuma reação ao estímulo sexual, disfunção erétil, perda de prazer ou ausência de sensação no orgasmo, perda de sensibilidade genital, diminuição do volume ejaculado, baixa qualidade do sêmen e infertilidade, encolhimento do pênis, curvatura anormal do pênis (doença de Peyronie), dor testicular, redução do tamanho dos testículos, ginecomastia, fadiga crônica, fraqueza, atrofia e/ou dor muscular, espasmos musculares, dor articular, pele seca, problemas de memória, raciocínio lento, dificuldade de compreensão, depressão – inclusive pensamentos suicidas – transtorno de ansiedade, crises de pânico, distanciamento emocional e insônia.<sup>5</sup>

### Finasterida e efeitos adversos sexuais

A disfunção sexual secundária à finasterida é um efeito adverso já conhecido, apesar de considerado incomum, envolvendo perda da libido, além de disfunções erétil e ejaculatória. Mais recentemente, anedonia sexual, alteração na estrutura do pênis e redução da sensibilidade peniana também foram relatadas. Contudo, a persistência desses sintomas após a descontinuação de seu uso ainda é motivo de controvérsia no meio científico e não há até o momento estudos que avaliem de forma adequada essa questão.

Após 15 anos de aprovação do uso da finasterida para AAG pela FDA, um estudo retrospectivo de Irwig et al. entrevistou 71 homens que relatavam efeitos colaterais sexuais persistentes após três meses da interrupção da administração da droga para tratamento de AAG – ou seja, na dose diária de 1 mg – com uma duração média de uso de 28 semanas e de sintomas de 40 semanas.<sup>6</sup> Contudo, esses pacientes foram selecionados principalmente em um fórum virtual de discussão voltado para indivíduos com queixas sexuais após o uso de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase, o que configura um importante viés de seleção. Após 14 meses, o mesmo autor entrevistou novamente esses pacientes e 89% ainda mantinham os efeitos adversos sexuais.<sup>7</sup> Outro estudo retrospectivo de 2016 com 79 indivíduos que receberam finasterida na dose diária de 1 mg durante 27 meses, em média, e desenvolveram efeitos adversos duradouros mostrou persistência dos sintomas até quase quatro anos após a suspensão do medicamento.<sup>8</sup>

Esses achados, entretanto, se contrapõem a estudos prévios que demonstravam segurança da finasterida. Em 2003, um grande ensaio clínico duplo-cego placebo-controlado avaliou a incidência de efeitos colaterais sexuais com o uso de 5 mg por dia de finasterida.<sup>9</sup> Entre os pacientes que suspenderam o uso da droga por disfunção sexual, a persistência de sintomas foi maior no grupo placebo em relação ao grupo de tratamento, sugerindo que o medicamento provavelmente não estaria implicado na manutenção das queixas.<sup>9</sup>

Dois metanálises recentes que avaliaram a incidência de eventos adversos no campo sexual não abordaram diretamente a persistência dos sintomas.<sup>10,11</sup> Uma revisão sistemática e metanálise de 2016 observou risco significativamente maior de

disfunção sexual entre pacientes com HPB, mas não naqueles em tratamento de AAG.<sup>10</sup> Dois fatores divergentes entre os dois grupos e que provavelmente influenciaram esses achados foram a média de idade e a dose diária empregada para cada doença. Além disso, não foram avaliados sintomas persistentes. Resultados conflitantes foram encontrados por outra metanálise de 2019, que identificou um risco duas vezes maior de disfunção sexual com o uso da finasterida para tratamento de AAG em comparação com o placebo.<sup>11</sup> No entanto, a persistência dos sintomas tampouco foi analisada nos estudos incluídos, questão que permanece obscura.

Nesse sentido, um estudo randomizado duplo-cego com 117 homens investigou efeitos colaterais sexuais persistentes em pacientes alocados para dutasterida ou placebo.<sup>12</sup> Durante seu uso, a incidência de reações adversas sexuais foi duas vezes maior no grupo da dutasterida, surgindo principalmente nos primeiros três meses de tratamento. Contudo, a maioria se resolveu ainda durante o tratamento e as que persistiram se resolveram em até três a seis semanas após a suspensão da droga.<sup>12</sup>

Em contrapartida, uma coorte retrospectiva de 2017 que envolveu 4.284 homens de 16 a 42 anos usuários prévios de finasterida em dose diária menor do que 1,25 mg, com mediana de 4 anos após a suspensão, encontrou 0,8% de sintomas sexuais persistentes.<sup>13</sup> Dos 103 homens que apresentaram sintomas sexuais durante o tratamento, 33% os mantiveram após a suspensão. O principal preditor independente encontrado foi o tempo de uso, superior a sete meses.<sup>13</sup> Esse achado temporal está de acordo com os dados do estudo retrospectivo prévio de Irwig et al., em que na maioria dos pacientes com queixas persistentes os sintomas surgiram após um ano de uso da finasterida, embora poucos tenham relatado efeitos adversos já no primeiro mês de administração da droga.<sup>6</sup>

Portanto, os dados da literatura são controversos até o momento, não sendo possível ainda estabelecer relação causal entre os inibidores da 5 $\alpha$ -redutase e a persistência de sintomas no âmbito sexual. Os estudos que demonstraram maior incidência de efeitos colaterais persistentes relacionados ao uso da finasterida apresentam importantes vieses e amostras limitadas, não sendo suficientes para se confirmar a existência da SPF. Da mesma forma, também não permitem distinguir entre um efeito adverso real ou uma reação nocebo ao medicamento. Esse efeito nocebo foi bem documentado em um estudo que comparou pacientes com ou sem aconselhamento prévio ao tratamento com finasterida sobre a possibilidade de efeitos colaterais sexuais – 43,6% dos pacientes que foram informados apresentaram sintomas, em comparação com 15,3% do outro grupo.<sup>14</sup> É possível que o efeito nocebo também esteja relacionado à ocorrência de queixas sexuais persistentes.

As avaliações de homens com sintomas sexuais persistentes após suspensão da finasterida para AAG não demonstraram disfunção hormonal correspondente, com manutenção de níveis séricos normais de testosterona e DHT, e tampouco evidenciaram perda de sensibilidade periférica aos andrógenos ou inibição permanente dos receptores de andrógenos.<sup>15</sup>

Com o objetivo de elucidar a fisiopatogenia da SPF, foram feitos estudos em animais que sugeriram alterações na histologia e na arquitetura penianas após o uso de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase, com diminuição do músculo liso e aumento de colágeno no pênis após tratamento com dutasterida.<sup>16</sup> Um estudo em humanos comparou os achados histológicos de prepúcio de indivíduos com sintomas sexuais permanentes seis meses após a suspensão da finasterida e encontrou diferença na densidade de receptores de andrógeno em relação a homens sem exposição prévia a

inibidores da 5 $\alpha$ -redutase,<sup>17</sup> mas os dados não foram comparados aos de usuários prévios sem sintomas persistentes. Embora sejam estudos pequenos, trazem evidências histológicas de alterações estruturais penianas potencialmente permanentes após administração de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase. Não é possível, contudo, determinar relação causal entre os fatos ou traçar conclusões definitivas acerca do significado clínico desses achados.

## Finasterida e infertilidade

O impacto do uso de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase sobre a fertilidade masculina é outra questão de debate. Em duas análises distintas de Samplaski et al. com populações de homens que procuraram clínicas por infertilidade, somente 0,6% e 0,9% deles eram usuários de finasterida, em 4.400 e 4.287 indivíduos, respectivamente.<sup>18,19</sup>

Pesquisadores já haviam demonstrado um impacto negativo da finasterida na espermatogênese de ratos.<sup>20</sup> No entanto, Overstreet et al. constataram que a finasterida na dose diária de 1 mg não seria capaz de alterar a espermatogênese, a produção seminal ou a morfologia de espermatozoides em homens jovens saudáveis.<sup>21</sup> Esse foi o maior estudo randomizado, controlado e duplo cego acerca do impacto do uso de finasterida de 1 mg na espermatogênese e avaliou 79 pacientes sem qualquer anormalidade no sistema reprodutivo ou história de infertilidade. Os resultados não mostraram alteração no volume do esperma, na concentração ou na motilidade dos espermatozoides após 48 semanas de uso da droga. A reavaliação após 60 semanas sem o medicamento também não evidenciou alterações relevantes, exceto uma recuperação do volume prostático, reduzido durante o tratamento. Da mesma forma, nenhuma alteração nos níveis de gonadotrofinas ou testosterona foi detectada. Acredita-se que a testosterona, e não a DHT, parece ser o principal andrógeno regulador da espermatogênese.<sup>21</sup>

Glina et al. relataram três casos de pacientes jovens que tinham problemas na qualidade seminal durante o tratamento com finasterida.<sup>22</sup> Os três apresentaram concentração anormal e alteração da motilidade dos espermatozoides ao usar finasterida na dose diária de 1 mg. Essas alterações foram completamente revertidas (pacientes 1 e 2) ou melhoradas (paciente 3) três ou quatro meses após a interrupção do tratamento com finasterida. Dois pacientes apresentavam varicocele à esquerda e o outro era obeso, o que levou os pesquisadores a sugerir que a finasterida não altera marcadamente o processo de espermatogênese em homens saudáveis, mas em pacientes com condições relacionadas à infertilidade, o efeito negativo da droga poderia ser amplificado.<sup>22</sup>

O estudo retrospectivo de Samplaski et al. em 2013 corroborou essa hipótese. Analisou o impacto da mesma dose diária de 1 mg de finasterida na contagem de espermatozoides de 14 homens com história de infertilidade, com média de tempo de uso de 57 meses (2 a 120 meses), e tempo médio de reavaliação do espermograma após suspensão de 6,45 meses (2 a 18 meses).<sup>18</sup> Essa análise demonstrou um aumento médio de 11,6 vezes na concentração do esperma após a descontinuação da finasterida. Sete desses pacientes apresentaram, na primeira análise, níveis críticos de espermatozoides – abaixo de 5 milhões/mL – passando a níveis acima de 20 milhões/mL posteriormente à suspensão.<sup>18</sup> Houve também aumento na motilidade dos espermatozoides, porém sem significância estatística.<sup>18</sup> Essa foi a única análise que avaliou

o impacto em indivíduos com condições que predispunham à infertilidade.

Ainda sob essa ótica, Liu et al. e Chiba et al. relataram casos de pacientes inférteis com azoospermia ou oligospermia que apresentaram melhora significativa da concentração de espermatozoides após a descontinuação de finasterida na dose de 1 mg e também sugeriram que a droga possa agravar casos de subfertilidade ou infertilidade.<sup>23,24</sup>

Outros aspectos que poderiam afetar a espermatogênese em usuários de finasterida seriam um maior índice de fragmentação do DNA dos espermatozoides demonstrado em um relato de caso<sup>25</sup> e uma eventual disfunção do epidídimo, proposta através de um estudo em ratos,<sup>26</sup> mas não foi demonstrada a persistência de qualquer desses efeitos após a suspensão do tratamento.

Em 2007, um estudo multicêntrico randomizado duplo-cego com 99 homens saudáveis com parâmetros normais no espermograma comparou o uso de finasterida na dose de 5 mg, dutasterida de 0,5 mg e placebo, mostrando redução média de 30% na contagem de espermatozoides e de 6% a 12% em sua motilidade após seis meses nos grupos de usuários de finasterida e dutasterida.<sup>27</sup> Contudo, após um ano de uso de um dos medicamentos, houve uma melhora na contagem de espermatozoides e somente o grupo da dutasterida manteve uma redução estatisticamente significativa.<sup>27</sup> Em relação aos achados persistentes no grupo da dutasterida, a redução do volume do esperma e da contagem de espermatozoides se manteve após seis meses de descontinuação da droga.<sup>27</sup> Ambos os fármacos se associaram à perda de motilidade dos espermatozoides após seis meses de suspensão do tratamento. Não houve alteração na morfologia dos espermatozoides. A repercussão dos achados sobre a espermatogênese foi abaixo do nível preestabelecido como crítico pelos pesquisadores e a média das alterações encontradas provavelmente não teria significado clínico em uma tentativa de reprodução humana.<sup>27</sup> Somente três desses pacientes apresentaram maior sensibilidade à droga e atingiram contagens tão baixas quanto 10% do seu basal durante o tratamento. Um deles usou finasterida e os outros dois usaram dutasterida. A recuperação desses casos mais graves foi parcial após seis meses de suspensão do medicamento. Os autores aventaram a possibilidade de se tratar de uma variabilidade individual de resposta aos inibidores da 5 $\alpha$ -redutase.<sup>27</sup>

## Finasterida e efeitos adversos neuropsiquiátricos

Esteroides neuroativos englobam hormônios esteroides sintetizados em glândulas periféricas com atuação no sistema nervoso central (SNC), bem como neuroesteroides produzidos no próprio cérebro.<sup>28</sup> Entre eles, os principais são pregnenolona (PREG), deidroepiandrosterona (DHEA), progesterona, testosterona e 17 $\beta$ -estradiol, que exercem importantes ações fisiológicas reguladoras, tais como controle neuroendócrino na reprodução e no comportamento sexual, ajuste da plasticidade sináptica, regulação de proteínas citoesqueléticas, além de atuar na morfologia de neurônios e astrócitos, no compartimento de mielina, na neurogênese do adulto e em funções relacionadas à cognição.<sup>28</sup>

As três isoformas da 5 $\alpha$ -redutase já foram identificadas no cérebro, sendo o papel fisiológico do tipo 3 da enzima o mais explorado até o momento.<sup>28</sup> No SNC, progesterona e testosterona são metabolizadas pela enzima 5 $\alpha$ -redutase em deidroprogesterona (DHP) e DHT, respectivamente, que logo são convertidas em mais metabólitos, como tetraidroprogesterona (THP), isopregnanolona, 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol e

5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol, cuja ação se dá através de receptores clássicos (de andrógenos, estrógenos e progestágenos) e não clássicos (receptores GABA-A).

Na investigação de efeitos adversos neuropsiquiátricos relacionados aos inibidores da 5 $\alpha$ -redutase, faltam estudos randomizados controlados. Estudos pré-clínicos demonstraram queda dos níveis dos neuroesteroides cerebrais. Dos estudos clínicos, muito poucos são prospectivos e o restante se restringe a relatos de casos, reportando depressão e ansiedade sem associação com disfunção sexual em usuários de finasterida, com melhora dos sintomas após a suspensão da droga e recidiva precoce da sintomatologia com a retomada do tratamento.<sup>29</sup> Sintomas persistentes foram relatados em apenas três estudos retrospectivos. Um deles em 2011, sem grupo controle, relatou queixas de depressão, pensamentos suicidas e sintomas de cunho sexual persistentes em ex-usuários de finasterida.<sup>6</sup> Já em 2015, Ganzer et al. reuniram 131 indivíduos com queixas persistentes. Insolitamente, a maioria começou a apresentar os sintomas após a suspensão do medicamento.<sup>5</sup> Na mesma época, um estudo de farmacovigilância identificou 4.910 relatos de sintomas persistentes relacionados à finasterida ao longo de 15 anos.<sup>30</sup> Entre eles, houve 39 casos (0,79%) de pensamentos suicidas e 34 desses pacientes também apresentavam disfunção erétil persistente.<sup>30</sup> Desse modo, não foi possível discernir neste trabalho se ideiação suicida teria associação com a finasterida e/ou com os distúrbios sexuais concomitantes.<sup>30</sup>

Alterações persistentes nos esteroides neuroativos já foram documentadas em cérebros de roedores após suspensão da finasterida.<sup>31</sup>

Um estudo clínico longitudinal prospectivo multicêntrico de 2017 mostrou anormalidades nos níveis plasmáticos e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de esteroides neuroativos em indivíduos com sintomas persistentes após a suspensão da finasterida.<sup>28</sup> O grupo caso era formado por homens saudáveis entre 22 e 44 anos, que usaram 1-1,25 mg de finasterida diariamente, suspensa havia pelo menos três meses, sem uso de outras drogas com potencial de efeitos colaterais, sem depressão ou disfunção sexual prévias. Foram recrutados 16 indivíduos com SPF, restando 14 ao final, dos quais foram dosados 11 hormônios no sangue e no LCR (PREG, progesterona, DHEA, DHP, DHT, testosterona, THP, isopregnenolona, 17 $\beta$ -estradiol, 3 $\alpha$ - e 3 $\beta$ -diol), além de 25 controles. Particularmente, os níveis de PREG, assim como de progesterona e DHP, estavam significativamente reduzidos no LCR dos pacientes com SPF e os de DHEA e testosterona significativamente elevados, tendo sido vista ainda redução de DHT e 17 $\beta$ -estradiol. No plasma, também foi evidenciado aumento de DHEA e testosterona, porém a PREG encontrava-se muito elevada.<sup>28</sup> Esse trabalho apresenta como viés o fato de pacientes terem sido recrutados através de um *website* voltado para homens com queixas relacionadas à finasterida. Concluiu-se no fim que a finasterida não afeta somente os níveis de metabólitos 5 $\alpha$ -reduzidos da progesterona e da testosterona como seria o esperado, mas altera também outros metabólitos e precursores, sugerindo que isso tenha uma consequência mais ampla nos níveis de esteroides neuroativos em pacientes com SPF.<sup>28</sup> De 16 pacientes com SPF desse estudo, oito tinham depressão maior. Aventou-se a hipótese de que os níveis de testosterona podem não ser preditivos de disfunção erétil ou depressão, mas sim os níveis de DHT, e sugere-se ainda uma possível associação entre os níveis reduzidos de progesterona e sintomas depressivos. Levantou-se também a possibilidade de a disfunção erétil ter relação com neuropatia periférica, uma vez que se notou ainda redução no potencial evocado do nervo pudendo.<sup>28</sup>

Um estudo de 2019 detectou, mesmo após descontinuação da droga, redução dos níveis de progesterona e seus metabólitos correspondentes – DHP e THP – e aumento do seu precursor PREG, além de queda drástica no nível de DHT e elevação da testosterona no LCR.<sup>32</sup> Já no plasma, observou-se redução na DHP e do 17 $\beta$ -estradiol. Como conclusão, os autores assinalaram que condições sexuais e/ou psicológicas prévias acarretariam risco e magnitude maiores de reações adversas à finasterida, sendo importante investigar disfunção sexual e transtornos psiquiátricos antes de iniciar seu uso.<sup>32</sup>

De acordo com essa mesma ideia, em 2018 um estudo incluiu 97 homens com 18 anos ou mais que relataram efeitos adversos persistentes após uso de finasterida na dose diária de 1 mg por pelo menos três meses, sendo excluídos aqueles com disfunção sexual de base e diagnóstico psiquiátrico não confirmado.<sup>33</sup> Dos examinados, 55% tinham diagnóstico psiquiátrico definido previamente ao uso da finasterida e 28,8% diagnóstico psiquiátrico em um parente de primeiro grau –11,3% tinham ambos. Após suspensão da droga, 34% relatavam ansiedade e 49,3% depressão, sendo que 79,2% dos deprimidos o quadro depressivo foi classificado como moderado a grave e em 10,4% como grave.<sup>33</sup> Os pesquisadores ressaltaram também a necessidade de um rastreamento de história psiquiátrica prévia e aconselhamento sobre as potenciais consequências psicológicas do uso da finasterida em indivíduos predispostos, pesando riscos e benefícios do tratamento.<sup>33</sup>

Estudo retrospectivo de 2016, com 79 homens de 18 a 50 anos, demonstrou anedonia como o sintoma não sexual mais frequente, ocorrendo em 75,9% dos pacientes, e 72,2% queixavam-se de dificuldade de concentração.<sup>8</sup> Além da pequena casuística, é importante ressaltar o viés de seleção desse trabalho, uma vez que os sujeitos do estudo foram convidados a participar após terem respondido uma pesquisa em um *website* de divulgação da SPF.

Em contrapartida, é importante lembrar que os estudos feitos até agora não permitem estabelecer relação causal entre os sintomas e o uso de finasterida e tampouco se calculou a prevalência desses eventos.<sup>34</sup>

## Finasterida e eventos metabólicos e cardiovasculares

Por alterar o metabolismo de esteroides, os inibidores da enzima 5 $\alpha$ -redutase podem contribuir para resistência à insulina,<sup>35-39</sup> aumentando a predisposição a diabetes, esteatose hepática,<sup>38,40</sup> alteração da distribuição de gordura corporal,<sup>37,38</sup> síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, já que reduzem o clearance de glicocorticoides e mineralocorticoides.<sup>36</sup>

Em um estudo de disfunção metabólica em pacientes tratados com finasterida ou dutasterida em comparação com controles, a inibição de ambas as isoformas, 1 e 2, da enzima 5 $\alpha$ -redutase pela dutasterida foi associada a maiores níveis periféricos de insulina.<sup>41</sup>

Um estudo pré-clínico corroborou esses achados. A ausência da isoenzima tipo 1 da 5 $\alpha$ -redutase foi associada, em ratos, à esteatose hepática, resistência à insulina e alteração da distribuição de gordura corporal.<sup>38</sup>

As implicações metabólicas seriam mais importantes com a dutasterida, porém mais estudos clínicos são necessários a fim de confirmar tais efeitos em usuários de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase. Torna-se importante também discutir o rastreamento prévio para síndrome metabólica e resistência à insulina em candidatos ao uso de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase com mais de 35 anos

e fatores de risco, podendo corresponder a mais da metade dos aspirantes ao tratamento.<sup>35</sup>

No tocante ao risco de dano cardiovascular, até o momento tais eventos não foram investigados com desfechos nos estudos clínicos,<sup>37</sup> o que impede o estabelecimento de relação causal entre os fatos. A informação até o momento é limitada acerca desse assunto, já que as variáveis relevantes não foram analisadas na maioria dos trabalhos.<sup>39</sup>

Até mesmo o metabolismo ósseo pode ser alterado,<sup>37,42</sup> tendo sido recentemente descrito um estudo caso-controle que demonstrou aumento do risco de osteoporose em usuários de finasterida na dose diária de 5 mg, com evidências de que seja um risco dose-dependente.<sup>42</sup> A associação entre inibidor da 5 $\alpha$ -redutase e perda da densidade óssea e da força muscular também foi aventada em um modelo animal, em 2011, por Windahl et al.,<sup>43</sup> porém são dados preliminares, não havendo ainda indício forte o suficiente para se recomendar avaliação prévia da densidade óssea em candidatos ao uso de finasterida.

## Considerações finais

Apesar de todas as dúvidas e temores diante dos relatos dos últimos anos, a finasterida ainda é considerada uma droga segura. O já citado estudo de farmacovigilância feito em 2015 angariou poucos relatos de efeitos colaterais persistentes relacionados à droga ao longo de 15 anos. Mesmo assim não foi possível estabelecer relação causal com o medicamento em muitos casos, uma vez que outros distúrbios estavam presentes.<sup>30</sup>

Em 2016, Arias-Santiago et al. levantaram a hipótese de efeito nocebo, discutindo se a causa dos efeitos adversos da finasterida não seria mais psicológica do que farmacológica.<sup>39</sup> Os autores destacaram ainda o impacto emocional e na auto-estima que a própria AAG seria capaz de acarretar e que isso serviria de fator de confusão na avaliação da ocorrência de sintomas psiquiátricos e sexuais em usuários de finasterida. Constataram, porém, que níveis mais baixos de certos hormônios esteroides poderiam explicar os sintomas relatados na literatura, sugerindo até mesmo o emprego de uma menor dose diária de finasterida em pacientes preocupados com efeitos colaterais.<sup>39</sup>

Futuramente, a dosagem dos níveis de dopamina e serotonina em indivíduos com SPF pode elucidar muitas questões, uma vez que as vias desses neurotransmissores podem se alterar em distúrbios da neuroesteroidogênese, o que por si só afetaria o comportamento sexual nesses pacientes.<sup>44</sup>

Discute-se ainda a possibilidade de que mecanismos epigenéticos influenciem a ocorrência da SPF, já que ela parece acometer um número limitado de indivíduos expostos à droga.<sup>44</sup> Giatti et al. levantam até mesmo a hipótese de que a SPF tenha mecanismos em comum com a síndrome pós-inibidores seletivos da recaptação da serotonina, dada a vasta gama de sintomas semelhantes nas duas entidades clínicas.<sup>44</sup>

Por fim, é difícil discriminar quais aspectos fisiológicos, endócrinos ou neurológicos são primários ou secundários, sendo necessário revisar os algoritmos de causalidade e analisar mais profundamente grupos específicos de pacientes, estudar cada história com mais detalhes, excluindo, por exemplo, uso de outras drogas ou comorbidades relevantes.<sup>45</sup>

Vale lembrar que a prevalência e a incidência de reações adversas persistentes à finasterida nunca foram estabelecidas e que a SPF ainda não é totalmente reconhecida pela comunidade científica.<sup>46,47</sup> Apesar de seus sintomas homogêneos e característicos, os estudos até o momento apresentam baixa qualidade científica, o que não permite refutar ou confirmar a

SPF como uma entidade nosológica, sendo contudo inapropriado ignorá-la. Caso ela de fato exista, parece ocorrer em indivíduos susceptíveis, expostos mesmo que a pequenas doses e por curto período, cujos sintomas podem persistir por longa data.<sup>34</sup>

Por isso, é importante criar recomendações práticas em relação à elegibilidade dos pacientes ao tratamento com a finasterida, bem como ao aconselhamento desses indivíduos sobre os possíveis riscos, outras opções terapêuticas da AAG e como devem proceder em caso de ocorrência de efeitos colaterais.<sup>37,43</sup>

A partir dos dados atualmente disponíveis, o emprego de inibidores de 5 $\alpha$ -redutase em indivíduos com história prévia de depressão, disfunção sexual ou infertilidade deve ser avaliado com cautela e a conduta individualizada. A finasterida tópica tem sido amplamente estudada e pode vir a ser uma opção futura no tratamento da AAG.

## Suporte financeiro

Nenhum

## Contribuição dos autores

Ana Francisca Junqueira Ribeiro Pereira: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Thaissa Oliveira de Almeida Coelho: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

## Conflitos de interesse

Nenhum.

## Questões EMC

1. Sobre a finasterida, é correto afirmar que:

- Tem meia-vida longa, o que poderia justificar relatos de efeitos adversos persistentes.
- É capaz de elevar drasticamente a DHT e a testosterona séricas.
- A ocorrência de efeitos colaterais relacionados à droga não é dose-dependente.
- Há poucos anos, uma série de sintomas surgidos e até mesmo piorados após a suspensão do uso da finasterida tem sido atribuída ao medicamento.

2. Assinale a opção incorreta sobre efeitos adversos sexuais na síndrome pós-finasterida:

- Uma das principais queixas dos pacientes é a redução da sensibilidade peniana.
- São considerados sintomas dessa síndrome aqueles que se mantêm após 3 semanas da suspensão da droga.
- O viés de seleção é o principal limitador dos estudos que descrevem uma maior incidência desses sintomas.
- A duração do uso da finasterida parece ser um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome.

3. Sobre os achados laboratoriais nos indivíduos com síndrome pós-finasterida, é possível afirmar que:

- Os níveis séricos de testosterona estão baixos e de DHT estão normais.

- b) Os níveis séricos de DHT estão baixos e de testosterona estão normais.
- c) Os níveis séricos de testosterona e DHT são normais.
- d) Os níveis séricos de testosterona e DHT estão baixos.
4. Na fisiopatogenia dos efeitos sexuais persistentes da síndrome pós-finasterida pode-se afirmar que:
- a) Há indícios de insensibilidade periférica a andrógenos.
- b) Estudos em humanos sugerem alteração na histologia e arquitetura peniana.
- c) Há indícios de inibição permanente dos receptores de andrógenos.
- d) O efeito nocebo não pode ser descartado nesses casos.
5. Sobre a finasterida e infertilidade, é correto afirmar que:
- a) A droga é capaz de alterar temporariamente a morfologia dos espermatozoides.
- b) A diminuição da fertilidade não parece ter relação com a dose usada.
- c) Há redução permanente do volume ejaculatório.
- d) Ainda não há dados suficientes para afirmar que a finasterida interfira na espermatogênese de homens hígidos, sem fatores predisponentes para infertilidade.
6. São possíveis alterações do espermograma, secundárias ao uso da finasterida, exceto:
- a) Oligospermia
- b) Fragmentação do DNA espermático
- c) Aberrações na morfologia dos espermatozoides
- d) Redução da motilidade dos espermatozoides
7. Em relação aos hormônios neuroesteroides, não se pode afirmar que:
- a) Constituem, por definição, os hormônios exclusivamente produzidos no cérebro.
- b) Exemplos de hormônios neuroesteroides são pregnenolona, progesterona e testosterona.
- c) No sistema nervoso central, progesterona e testosterona são metabolizados pela enzima  $5\alpha$ -redutase em, respectivamente, diidroprogesterona e diidrotestosterona.
- d) Os níveis dos metabólitos cerebrais da enzima  $5\alpha$ -redutase apresentam-se alterados em doenças degenerativas e psiquiátricas.
8. Sobre a síndrome pós-finasterida é correto afirmar que:
- a) Já foi descartada a possibilidade de se tratar de um efeito nocebo da droga.
- b) O risco de depressão e transtorno de ansiedade em usuários de finasterida independe da ocorrência de distúrbio sexual concomitante.
- c) Em caso de história pessoal de doença psiquiátrica de base, o uso de finasterida deve ser contraindicado.
- d) Mecanismos epigenéticos poderiam explicar a ocorrência da síndrome em apenas um número restrito de indivíduos expostos à finasterida.
9. Sobre os efeitos metabólicos da finasterida, é incorreto afirmar que:
- a) A droga parece contribuir para resistência periférica à insulina e diabetes.
- b) Altera a distribuição de gordura corporal e induz esteatose hepática.
- c) Devido à sua influência no metabolismo ósseo, é obrigatória a avaliação periódica da densidade óssea em indivíduos em uso de finasterida.

- d) Diante de uma possível elevação do risco cardiovascular, tornam-se necessários estudos clínicos mais elaborados que analisem inúmeras variáveis relevantes.
10. Deve-se considerar, na abordagem do paciente com indicação de uso da finasterida:
- a) Presença de distúrbios psiquiátricos ou sexuais prévios
- b) História familiar de doenças psiquiátricas
- c) História familiar de infertilidade ou subfertilidade
- d) Fatores de risco para síndrome metabólica

**Gabarito: Uso de psicofármacos na dermatologia. An Bras Dermatol. 2020;95(2):133-143.**

1. c	3. c	5. a	7. d	9. a
2. c	4. d	6. c	8. d	10. b

## Referências

- Cather JC, Lane D, Heaphy MR Jr, Nelson BR. Finasteride-an update and review. *Cutis*. 1999;64:167-72.
- Marks LS.  $5\alpha$ -reductase: history and clinical importance. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 9:S11-21.
- Accessdata.fda.gov [Internet]. Propecia (finasteride) [cited 2019 Oct 26]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
- Rarediseases.info.nih.gov [Internet]. Adverse events of  $5\alpha$ -reductase inhibitors [cited 2019 Oct 26]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/12407/post-finasteride-syndrome>.
- Ganzer CA, Jacobs AR, Iqbal F. Persistent sexual, emotional, and cognitive impairment post-finasteride: a survey of men reporting symptoms. *Am J Mens Health*. 2015;9:222-8.
- Irwig MS, Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med*. 2011;8:1747-53.
- Irwig MS. Persistent sexual side effects of finasteride: could they be permanent? *J Sex Med*. 2012;9:2927-32.
- Chiriaco G, Cauci S, Mazzon G, Trombetta C. An observational retrospective evaluation of 79 young men with long-term adverse effects after use of finasteride against androgenetic alopecia. *Andrology*. 2016;4:245-50.
- Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003;61:579-84.
- Liu L, Zhao S, Li F, Li E, Kang R, Luo L, et al. Effect of  $5\alpha$ -Reductase Inhibitors on Sexual Function: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Sex Med*. 2016;13:1297-310.
- Lee S, Lee YB, Choe SJ, Lee WS. Adverse Sexual Effects of Treatment with Finasteride or Dutasteride for Male Androgenetic Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:12-7.
- Tsai TF, Choi GS, Kim BJ, Kim MB, Ng CF, Kochhar P, et al. Prospective randomized study of sexual function in men taking dutasteride for the treatment of androgenetic alopecia. *J Dermatol*. 2018;45:799-804.
- Kiguradze T, Temps WH, Yarnold PR, Cashy J, Brannigan RE, Nardone B, et al. Persistent erectile dysfunction in men exposed to the  $5\alpha$ -reductase inhibitors, finasteride, or dutasteride. *PeerJ*. 2017;5:e3020, eCollection 2017.
- Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*. 2007;4:1708-12.

15. Basaria S, Jasuja R, Huang G, Wharton W, Pan H, Pencina K, et al. Characteristics of Men Who Report Persistent Sexual Symptoms After Finasteride Use for Hair Loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4669–80.
16. 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;37:240–8.
17. Di Loreto C, La Marra F, Mazzon G, Belgrano E, Trombetta C, Cauci S. Immunohistochemical evaluation of androgen receptor and nerve structure density in human prepuce from patients with persistent sexual side effects after finasteride use for androgenetic alopecia. *PLoS One.* 2014;9:e100237.
18. Samplaski MK, Lo K, Grober E, Jarvi K. Finasteride use in the male infertility population: effects on semen and hormone parameters. *Fertil Steril.* 2013;100:1542–6.
19. Samplaski MK, Smith JF, Lo KC, Hotaling JM, Lau S, Grober ED, et al. Reproductive endocrinologists are the gatekeepers for male infertility care in North America: results of a North American survey on the referral patterns and characteristics of men presenting to male infertility specialists for infertility investigations. *Fertil Steril.* 2019;112:657–62.
20. O'Donnell L, Pratis K, Stanton PG, Robertson DM, McLachlan RI. Testosterone-dependent restoration of spermatogenesis in adult rats is impaired by a 5alpha-reductase inhibitor. *J Androl.* 1999;20:109–17.
21. Overstreet JW, Fuh VL, Gould J, Howards SS, Lieber MM, Hellstrom W, et al. Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. *J Urol.* 1999;162:1295–300.
22. Glina S, Neves PA, Saade R, Netto NR Jr, Soares JB, Galuppo AG. Finasteride-associated male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004;59:203–5.
23. Liu KE, Binsaleh S, Lo KC, Jarvi K. Propecia-induced spermatogenic failure: a report of two cases. *Fertil Steril.* 2008;90:849, e17-9.
24. Chiba K, Yamaguchi K, Li F, Ando M, Fujisawa M. Finasteride-associated male infertility. *Fertil Steril.* 2011;95:1786, e9-11.
25. Tu HY, Zini A. Finasteride-induced secondary infertility associated with sperm DNA damage. *Fertil Steril.* 2011;95, 2125e13-4.
26. Robaire B, Henderson NA. Actions of 5alpha-reductase inhibitors on the epididymis. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;250:190–5.
27. Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, et al. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1659–65.
28. Melcangi RC, Santi D, Spezzano R, Grimoldi M, Tabacchi T, Fusco ML, et al. Neuroactive steroid levels and psychiatric and andrological features in post-finasteride patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;171:229–35.
29. Rahimi-Ardabili B, POurandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol.* 2006;6:7.
30. Ali AK, Heran BS, Etminan M. Persistent Sexual Dysfunction and Suicidal Ideation in Young Men Treated with Low-Dose Finasteride: A Pharmacovigilance Study. *Pharmacotherapy.* 2015;35:687–95.
31. Giatti S, Foglio B, Romano S, Pesaresi M, Panzica G, Garcia-Segura LM, et al. Effects of Subchronic Finasteride Treatment and Withdrawal on Neuroactive Steroid Levels and Their Receptors in the Male Rat Brain. *Neuroendocrinology.* 2016;103:746–57.
32. Motofei IG, Rowland DL, Tampa M, Sarbu MI, Mitran MI, Mitran CI, et al. Finasteride and androgenic alopecia; from therapeutic options to medical implications. *J Dermatolog Treat.* 2019;21:1–7.
33. Ganzer CA, Jacobs AR. Emotional Consequences of Finasteride: Fool's Gold. *Am J Mens Health.* 2018;12:90–5.
34. Maksym RB, Kajdy A, Rabijewski M. Post-finasteride syndrome - does it really exist? *Aging Male.* 2019;22:250–9.
35. Duskova M, Hill M, Starka L. Changes of metabolic profile in men treated for androgenetic alopecia with 1 mg finasteride. *Endocr Regul.* 2010;44:3–8.
36. Traish AM, Guay ATZ, Itzmann M. 5 $\alpha$ -Reductase inhibitors alter steroid metabolism and may contribute to insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome and vascular disease: a medical hypothesis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;20:73–80.
37. Traish AM, Melcangi RC, Bortolato M, Garcia-Segura LM, Zitzmann M. Adverse effects of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: What do we know, don't know, and need to know? *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16:177–98.
38. Livingstone DE, Barat P, Di Rollo EM, Rees GA, Weldin BA, Rog-Zielinska EA, et al. 5 $\alpha$ -Reductase type 1 deficiency or inhibition predisposes to insulin resistance, hepatic steatosis, and liver fibrosis in rodents. *Diabetes.* 2015;64:447–58.
39. Arias-Santiago S, Camacho-Martínez FM. Adverse Effects of 5-Alpha Reductase Inhibitor Therapy in Men With Androgenetic Alopecia: Is There Cause for Concern? *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:709–11.
40. Hazlehurst JM, Oprescu AI, Nikolaou N, Di Guida R, Grinbergs AE, Davies NP, et al. Dual-5 $\alpha$ -Reductase Inhibition Promotes Hepatic Lipid Accumulation in Man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:103–13.
41. Upreti R, Hughes KA, Livingstone DE, Gray CD, Minns FC, Macfarlane DP, et al. 5(-reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1397–406.
42. Lin WL, Hsieh YW, Lin CL, Sung FC, Wu CH, Kao CH. A population-based nested case-control study: the use of 5-alpha-reductase inhibitors and the increased risk of osteoporosis diagnosis in patients with benign prostate hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:503–8.
43. Windahl SH, Andersson N, Börjesson AE, Swanson C, Svensson J, Movérare-Skrtic S, et al. Reduced bone mass and muscle strength in male 5 $\alpha$ -reductase type 1 inactivated mice. *PLoS One.* 2011;6:e21402.
44. Giatti S, Diviccaro S, Panzica G, Melcangi RC. Post-finasteride syndrome and post-SSRI sexual dysfunction: two sides of the same coin? *Endocrine.* 2018;61:180–93.
45. Healy D, Le Noury J, Mangin D. Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. *Int J Risk Saf Med.* 2018;29:125–34.
46. Rezende HD, Dias MFRG, Trüeb RM. A Comment on the Post-Finasteride Syndrome. *Int J Trichology.* 2018;10:255–61.
47. Fertig R, Shapiro J, Bergfeld W, Tosti A. Investigation of the Plausibility of 5-Alpha-Reductase Inhibitor Syndrome. *Skin Appendage Disord.* 2017;2:120–9.