

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

ÁLVARO COELHO DE LÉO
EVANDRO OTTO SOARES FIEDLER
FELIPE MEDEIROS ALMEIDA

**BLOQUEADOR ALFA 1 E INIBIDOR 5 ALFA REDUTASE,
PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA
HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA: REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA
2012

ÁLVARO COELHO DE LÉO
EVANDRO OTTO SOARES FIEDLER
FELIPE MEDEIROS ALMEIDA

**BLOQUEADOR ALFA 1 E INIBIDOR 5 ALFA REDUTASE,
PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA
HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA: REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM,
como requisito parcial para obtenção
do grau de médico.
Orientador: Dr. Charbel Sassine El
Zoghbi

VITÓRIA
2012

ÁLVARO COELHO DE LÉO
EVANDRO OTTO SOARES FIEDLER
FELIPE MEDEIROS ALMEIDA

**BLOQUEADOR ALFA 1 E INIBIDOR 5 ALFA REDUTASE,
PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA
HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA: REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 22 de Novembro de 2012

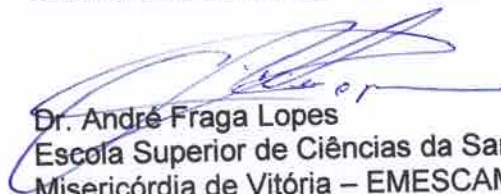
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Charbel Sassine El Zoghbi
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador



Prof. Dr. Alexander Hatsumura Casini
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Dr. André Fraga Lopes
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

RESUMO

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) é uma condição altamente prevalente em homens idosos, causado pelo crescimento desregulado da glândula prostática. A maioria dos pacientes com HPB podem ser diagnosticados e tratados com cuidados primários. A avaliação requer uma anamnese, o escore sintomático (IPPS - International Prostate Symptom Score) e um exame físico cuidadoso, incluindo o toque retal. Na HPB não complicada, o acompanhamento do paciente e a terapia medicamentosa são a primeira linha de conduta. A terapia combinada com bloqueador alfa 1 com inibidor de 5 alfa redutase é a modalidade de tratamento mais efetiva em pacientes selecionados. Ensaios clínicos de tratamentos medicamentosos para HPB, demonstram que a terapia combinada com bloqueador alfa 1 e inibidores da 5 alfa redutase, é uma boa opção de tratamento em pacientes selecionados.

Palavras-chave: Terapia Combinada, Hiperplasia Prostática Benigna, Bloqueadores alfa 1, Inibidores de 5 alfa redutase, Finasterida, Dutasterida, Tamsulosin, Doxasozin

LISTA DE ABREVIATURAS

HPB – Hiperplasia Prostática Benigna.

STUI – Sintomas de Trato Urinário Inferior.

IPSS – Escala Internacional de Sintomas Prostáticos (International Prostate Symptoms Score).

PSA – Antígeno Prostático Específico (Prostate Specific Antigen).

MTOPS – Tratamento Medicamentoso para Sintomas Prostáticos

CombAT – Combinação de Avodart® e Tamsulosin

PUBMED – Citações de literatura biomédica do MEDLINE, jornais de ciências da vida e livros online.

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

EMESCAM – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

DHT– Diidrotestosterona.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1. OBJETIVOS	10
2. TERAPIA MEDICAMENTOSA	11
2.2 BLOQUEADORES ALFA 1	13
2.3 INIBIDORES DA 5 ALFA REDUTASE	14
2.4 TERAPIA COMBINADA – BLOQUEADOR ALFA 1 E INIBIDORES DA 5 ALFA REDUTASE	15
3. METODOLOGIA.....	18
4. DISCUSSÃO	19
5. CONCLUSÃO	23
6. BIBLIOGRAFIA:	24
7. ANEXOS	30

1. INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é um aumento não maligno da próstata (ANEXO A) devido hiperplasia (aumento do número de células) e hipertrofia (aumento do tamanho das células) (1). Esses parâmetros celulares podem afetar tanto componentes epiteliais como os estromais da próstata, variando bastante entre os pacientes. A literatura afirma que ao analisar a próstata humana normal, em comparação com HPB, observa-se que na HPB a doença tem predomínio estromal (fibromuscular) (1). Ao avaliar o impacto da doença, percebe-se grande prevalência da HPB em homens idosos, que atingem mais de 40% dos homens na quinta década de vida e 90% dos homens na nonagésima década de vida (2). Estima-se que em que até 2020, 65 milhões de americanos a partir dos 65 anos serão diagnosticados com HPB (3). A etiologia exata é desconhecida, entretanto, a semelhança entre HPB e a morfogênese embrionária da próstata levou à hipótese de que a HPB pode resultar de um "despertar" na vida adulta dos processos de indução embrionárias (4). A HPB é a neoplasia benigna mais comum no homem (5).

O aumento dimensional da próstata tem sido relacionado com a contribuição para os sintomas do trato urinário inferior (STUI) através de duas formas: (6) o aumento da próstata (componente estática) produzindo obstrução de saída da bexiga e (7) aumento do tônus da musculatura lisa (componente dinâmico) gerando resistência dentro da glândula hiperplásica. A HPB é uma doença que se desenvolve de modo espontâneo e progride lentamente (1). Os sintomas urinários têm sido frequentemente atribuídos à barreira física (aumento da próstata). Tem-se pensado que a hiperatividade do detrusor é contribuinte para o surgimento dos STUI (4).

Nos pacientes que apresentam STUI, deve-se colher a anamnese, realizar o exame físico, e solicitar, quando necessário, testes laboratoriais e urodinâmicos que são utilizados para identificar a presença, gravidade e etiologia dos STUI, bem como para guiar o tratamento (9). O *International Prostate Symptoms Score* (IPSS) (ANEXO B) é um método simples e confiável para avaliar a presença, o tipo e a gravidade dos sintomas, bem como indicar o quanto o paciente foi beneficiado pelo tratamento. Após concluir o questionário, a contagem total varia de 0 a 35 (1-7 para sintomas leves; 8-19 para moderados e 20-35 para graves). O questionário possui

uma pergunta sobre como os homens se sentem sobre seus atuais sintomas urinários, que resulta em um escore de qualidade de vida, que varia de 0 a 6, de satisfeito a péssimo, outras questões solicitam que o paciente informe o quão incômodo são os sintomas urinários. Vale alertar que, embora a gravidade dos sintomas se correlacione com escore de qualidade de vida e o quão incômodos são os sintomas, as variações podem ocorrer, por exemplo, alguns homens com sintomas não graves se sentem péssimos ou consideram seus sintomas muito incômodos, enquanto alguns com sintomas graves não se incomodam tanto com a presença deles (9). A gravidade dos STUI no homem idoso pode ser progressiva, por isso o diagnóstico se torna importante para a saúde do paciente e para o bem-estar da sociedade (10). Aproximadamente 50% dos pacientes com HPB relatam sintomas moderados a grave (11), que consistem em sintomas de enchimento ou irritativos de esvaziamento ou obstrutivos (11,12). Os sintomas de enchimento comumente relatados incluem: frequência urinária, urgência e noctúria. Sintomas de esvaziamento são tipicamente atribuídos à obstrução uretral, que consistem em diminuição e intermitência do jato urinário e da sensação de esvaziamento incompleto da bexiga (13). Os STUI são frequentemente considerados como sendo devido a HPB ou devido ao aumento prostático benigno, entretanto, estes sintomas são comuns em mulheres, como também em homens com próstata não aumentada (14,15). Os sintomas podem ser causados pela diminuição da atividade do músculo detrusor da bexiga, por condições não urológicas, medicamentos ou decorrente do estilo de vida (9).

O impacto dos STUI na qualidade de vida, secundários à HPB, pode ser significativo, não devendo ser subestimada, mesmo sabendo que frequentemente não estejam relacionados a desfechos letais (10). É importante destacar que, embora incomuns, algumas complicações relacionadas à HPB podem ocorrer, como a retenção urinária aguda, insuficiência renal, infecções do trato urinário, hematúria, litíase vesical e falência renal (17,18). Estas complicações podem ser desencadeadas ou agravadas pela má abordagem dos pacientes com HPB. A incidência de retenção urinária aguda em pacientes não tratados, varia de 0,3% a 3,5% por ano (18).

O diagnóstico requer a exclusão de outras patologias do trato urinário inferior, através da urinálise, do nível do antígeno prostático específico (PSA) e do gráfico frequência/volume. A dosagem de PSA tem indicação em pacientes com expectativa de vida superior a 10 anos ou quando o diagnóstico do câncer pode alterar o manejo dos sintomas (19). Hiperplasia prostática benigna é um diagnóstico histológico, e se refere a proliferação de músculo liso e células epiteliais dentro da zona de transição prostática (6,7).

Para muitos pacientes, os motivos mais importantes para a busca do tratamento é o grau de incômodo associado aos sintomas, que são considerações importantes quando se avalia a HPB e na decisão terapêutica (20). Tradicionalmente, o objetivo principal do tratamento tem sido aliviar os STUI mais incômodos resultantes da hiperplasia prostática. Atualmente, o tratamento também tem em foco na alteração da progressão e prevenção das complicações associadas com a HPB/STUI (19). As opções para o manejo de pacientes com HPB incluem a observação, terapia medicamentosa, terapias minimamente invasivas e tratamento cirúrgico (21). Uma variedade de classes farmacológicas são empregadas no tratamento, incluído os agonistas alfa-adrenérgicos (bloqueadores alfa 1), inibidores da 5 alfa redutase, anticolinérgicos e fitoterápicos. A escolha do tratamento médico para HPB é complexo e está em constante mudança.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica dos estudos primários sobre tratamento medicamentoso da hiperplasia prostática benigna.

1.1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar a possível superioridade do tratamento combinado com bloqueadores alfa 1 e inibidores da 5 alfa redutase na terapêutica da hiperplasia prostática benigna, comparado com a monoterapia de ambos os medicamentos.

2. TERAPIA MEDICAMENTOSA

A avaliação e o tratamento da HPB mudaram bastante, e essas mudanças incluem o desenvolvimento de diretrizes de investigação de HBP, o uso de escores de sintomas e avaliação da qualidade de vida, bem como a introdução de novas terapias e tecnologias médicas. Apesar de muitos estudos sobre HPB, muitas incertezas ainda existem em relação à avaliação adequada e tratamento desses pacientes (8).

Existem duas famílias de medicamentos que tratam os sintomas de HPB e potencialmente previnem algumas situações como a retenção urinária (ANEXO E) e a necessidade de cirurgia (ANEXO D). Quando se define o impacto dos principais tipos de tratamento medicamentosos, está consolidado o uso dos bloqueadores alfa e os inibidores da 5 alfa redutase, uma vez que cada um deles oferece um mecanismo de ação diferente, o conceito de terapia combinada tem gerado muitos estudos nos últimos anos.

Pacientes com sintomas leves ou moderados; ou severos sem preocupação com seus STUI devem ser seguidos com "watchful waiting" (espera vigilante). Essa é uma prática onde o paciente é monitorado, mas não recebe nenhuma intervenção. É uma alternativa apropriada para pacientes que não se incomodam com seus sintomas e em quem não possui alguma complicação de obstrução vesical ou STUI, como insuficiência renal, retenção urinária ou infecção recorrente (40).

Em relação ao tratamento medicamentoso, os guidelines do AUA mostram que o uso de Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin, e Terazosin é apropriado e eles oferecem alternativas efetivas no tratamento de pacientes com STUI moderados a grave, secundários à HPB (8).

A combinação de um bloqueador alfa 1 e um inibidor da 5 alfa redutase é um tratamento efetivo em pacientes com STUI e aumento prostático tendo como base o volume, níveis de PSA, ou aumento da próstata ao toque retal (8).

Agentes anticolinérgicos são apropriados e efetivos como terapia alternativa dos STUI secundária a HPB em homens sem elevação de volume residual e quando os STUI são predominantemente de enchimento (8).

Nenhum suplemento dietético, combinação fitoterápica é recomendada para o tratamento de STUI secundária a HPB. *Saw palmetto* não tem efeito significativo em STUI (8).

2.1 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

2.1.1 Finasterida: É um inibidor competitivo e específico da 5 alfa redutase do tipo 2. A inibição dessa enzima impede a conversão periférica da testosterona ao andrógeno DHT, resultando na significativa diminuição das concentrações de DHT no soro e nos tecidos. A Finasterida produz rápida redução dos níveis de DHT no soro, alcançando supressão significativa após 24 horas de administração (43).

2.1.2 Dutasterida: É um inibidor duplo de 5 alfa redutase. Inibe as duas isoenzimas de 5 alfa redutase, tipo 1 e tipo 2, que são responsáveis pela conversão de testosterona para 5a-diidrotestosterona (DHT). O efeito máximo é observado em cerca de 1 a 2 semanas (42).

2.1.3 Tamsulosin: Os bloqueadores alfa 1 que antagonizam todos os subtipos do receptor alfa-1-adrenérgico reduzem tanto a resistência uretral como a pressão arterial. Contrariamente aos bloqueadores alfa 1 comercializados atualmente, estudos demonstraram que o Tamsulosin é específico para o receptor adrenérgico alfa 1A, sendo 12 vezes mais seletiva para os receptores alfa-1-adrenérgicos presentes na próstata que para os encontrados na aorta. O Tamsulosin atua seletivamente sobre os receptores alfa 1 pós-sinápticos, especialmente no subtipo alfa 1A, provocando o relaxamento do músculo liso da próstata, reduzindo a tensão e causando melhora do fluxo urinário (44).

2.1.4 Doxazosin: Bloqueador efetivo do subtipo 1A dos receptores alfa-1-adrenérgicos os quais correspondem a mais de 70 % dos subtipos existentes na

próstata. O bloqueio do adreno-receptor alfa-1 diminui a resistência uretral e pode aliviar a obstrução e os sintomas da HPB. A administração de Doxazosin em pacientes com HPB sintomática, resulta em melhora significativa na urodinâmica e nos sintomas associados (45).

2.2 BLOQUEADORES ALFA 1

Os bloqueadores alfa 1 são uma classe de medicamentos amplamente utilizada para o tratamento dos STUI secundários à HPB. Cerca de 98% dos bloqueadores alfa, estão associados com elementos estromais da próstata, sendo esses receptores influentes sobre o tônus da musculatura prostática. A ativação desses receptores e o subsequente aumento do tônus muscular da próstata, com constrição ureteral e diminuição do fluxo urinário são considerados um dos principais contribuintes para a fisiopatologia dos STUI secundários à HPB (13). Essa classe de medicamento atua inibindo o efeito endógeno da noradrenalina nas células da musculatura lisa da próstata, reduzindo assim o tônus prostático e a obstrução da saída da bexiga (22). São fármacos que não afetam no tamanho da próstata e não previnem a retenção urinária aguda a longo prazo (19). A eficácia farmacológica parece ser mantida por pelo menos 4 anos. Como opções, existem a Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin e a Terazosin (23).

Todos os bloqueadores alfa 1 têm um efeito similar em doses apropriadas (24). Estudos controlados têm demonstrado que os bloqueadores alfa 1 reduzem tipicamente o IPSS, após um período de uso, em aproximadamente 35-40% e aumenta o fluxo urinário máximo (Qmax) em aproximadamente 20-25%.

O tamanho da próstata não afeta a eficácia dos bloqueadores alfa 1 em estudos prospectivos com menos de 1 ano, porém pacientes com próstatas menores (menores que 40mL) parecem ter uma melhor eficácia comparados com pacientes com glândulas maiores em estudos de longo prazo (25).

Os efeitos adversos (ANEXO C) mais frequentes dos bloqueadores alfa 1 são: astenia, tonturas e hipotensão ortostática. Embora a redução da pressão sanguínea seja benéfica para pacientes hipertensos, a astenia e tonturas podem ser atribuídos à essa queda da pressão arterial (26). Os pacientes com comorbidades

cardiovasculares e/ou que fazem uso de medicações vasoativas, podem ser susceptíveis ao bloqueador alfa 1, pois este induz vasodilatação (27).

Como STUI e disfunção erétil frequentemente coexistem, o tratamento medicamentoso para HPB não deve prejudicar ainda mais a função sexual. Uma revisão sistemática concluiu que os bloqueadores alfa 1 não prejudicam a libido, e têm um pequeno efeito benéfico sobre a função erétil, mas às vezes podem causar ejaculação anormal (28).

2.3 INIBIDORES DA 5 ALFA REDUTASE

Os efeitos androgênicos na próstata são mediados pela diidrotestosterona (DHT), que é convertido primariamente nas células do estroma prostático do seu precursor testosterona pela enzima 5 alfa redutase (29). Existem 2 isoformas da enzima, que são denominadas 5 alfa redutase tipo 1 e tipo 2. A 5 alfa redutase tipo 1 age com pouca expressão e atividade na próstata, porém possui atividade predominante em tecidos extra-prostáticos como pele e fígado. A 5 alfa redutase tipo 2 possui expressão e atividade predominantemente na próstata.

Inibidores da 5 alfa redutase atuam induzindo apoptose de células epiteliais prostáticas (30) levando a uma redução do tamanho da glândula em cerca de 18-28% e dos níveis circulantes de PSA em cerca de 50% após 6-12 meses de tratamento (31). As drogas disponíveis para uso clínico são a Dutasterida (inibe a 5 alfa redutase tipo 1 e tipo 2) e a Finasterida (inibe 5 alfa redutase tipo 2), esta diferença de atividade condiz a uma redução nos níveis séricos de diidrotestosterona (DHT) em cerca de 70% com a Finasterida, comparado a aproximadamente 95% da Dutasterida (38). A meia vida sérica da Finasterida varia 6-8 horas enquanto a Dutasterida é de cinco semanas. Esta diferença farmacocinética pode ter implicações em termos de adesão ao tratamento, bem como a persistência de efeitos adversos (39).

Efeitos clínicos são percebidos em terapia de duração mínima de 6 a 12 meses. Após 2 a 4 anos de tratamento, inibidores de 5 alfa redutase reduzem STUI (IPSS) em aproximadamente 15-30%. Diminuem o volume prostático em aproximadamente 18-28% e aumentam o Qmax ou urofluxometria livre em

aproximadamente 1.5-2.0 ml/s em pacientes com STUI devido ao aumento prostático (33,34).

A redução de sintomas pela Finasterida depende do tamanho prostático inicial e podem não ser eficazes comparado ao placebo em pacientes com próstata menores que 40mL (34). Esta medicação reduz o risco de retenção urinária aguda e (ANEXO E) da necessidade de cirurgia relacionada com a HPB (ANEXO D), com o benefício absoluto em próstatas com volumes aumentados ou níveis de PSA sérico. No entanto, a Dutasterida possui características farmacológicas que reduzem mais acentuadamente os níveis de DHT sérico e intraprostático comparado com a Finasterida. Se estas diferenças são clinicamente importantes, ainda é um fato desconhecido, pois não há estudos publicados que comparam diretamente esses dois agentes (13). O que se sabe é que a Dutasterida parece reduzir o IPSS, volume prostático, o risco de retenção urinária aguda e também aumentam o Qmax mesmo em pacientes com volume prostático entre 30 e 40mL (35,36).

Inibidores da 5 alfa redutase, ao contrário dos bloqueadores alfa 1, reduzem o risco de retenção urinária ou necessidade de cirurgia a longo prazo (em mais de 1 ano) (37).

O efeito adverso (ANEXO C) de maior relevância está relacionado à função sexual. Inclui-se redução da libido, disfunção erétil e, menos frequente, distúrbios de ejaculação, como ejaculação retrógrada, falha na ejaculação, ou diminuição do volume de sêmen (34). Pode-se desenvolver ginecomastia em aproximadamente 1-2% dos pacientes.

2.4 TERAPIA COMBINADA – BLOQUEADOR ALFA 1 E INIBIDORES DA 5 ALFA REDUTASE

Desde o lançamento do primeiro bloqueador alfa 1 e inibidores da 5 alfa redutase, no início de 1990, a ideia de terapia combinada foi cogitada. A hipótese foi de que o efeito sinérgico dos dois fármacos proporcionaria o início precoce do alívio dos sintomas, relacionado ao bloqueador alfa 1 e, a longo prazo, a manutenção do alívio dos sintomas e prevenção da progressão atribuídos ao uso do 5 alfa redutase.

Considerando todos os estudos envolvendo combinações de drogas, foram realizados ensaios clínicos utilizando a Finasterida, combinada com Alfuzosin, Doxasosin e Terazosin ou, Dutasterida associada com Tamsulosin. Os dois compostos mostraram efeitos de classe no que se diz a eficácia e efeitos adversos (ANEXO C). Não houve diferenças nas propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas no uso combinado das drogas comparadas ao uso isolado de cada uma delas.

Ensaio clínico recente demonstraram que, em curto prazo, o bloqueador alfa 1 foi superior à Finasterida na redução dos sintomas, enquanto que o tratamento combinado não foi superior ao do bloqueador alfa 1 isolado. Em estudos que incluíram um grupo placebo, o bloqueador alfa 1 era significativamente mais eficaz comparado ao placebo, enquanto que a Finasterida não foi mais eficaz que o placebo. Após um ano de coleta de dados do estudo MTOPS (Terapia Medicamentosa dos Sintomas Prostáticos), os resultados foram semelhantes (19).

Mais recentemente foram publicados o estudo MTOPS, de 4 anos de análise, como também o CombAT (Combinação de Avodart® - Dutasterida - e Tamsulosin), de 2 e 4 anos. Esse último estudo incluía homens com idade, próstata e níveis de PSA maiores e, portanto, parecem representar homens com maior risco de progressão da doença. Logo, no estudo CombAT, foram incluídos homens a partir de 50 anos, com pontuação IPSS a partir de 12, volume prostático a partir de 30ml, PSA de 1,5 a 10 ng/ml e fluxo urinário entre 5 até 15ml por segundo. Os pacientes fizeram uso randomizado de Dutasterida (0,5mg) e/ou Tamsulosin (0,4mg), porém, os resultados obtidos não levam em consideração o tratamento. Foi realizado o IPSS no início do tratamento, após 3 meses e após 48 meses. Concluiu-se que ocorreram correlações entre a satisfação do paciente e a magnitude da mudança da linha de base da IPSS, que permitiu determinar os resultados do tratamento em termos de "verdade clínica", em vez de somente da significância estatística (33).

Em contraste com estudos mais recentes, prospectivos, com acompanhamento de somente 6 a 12 meses, os dados a longo prazo tem demonstrado que o tratamento combinado é superior à monoterapia em relação a redução de sintomas e melhora do Qmax e superior ao bloqueador alfa 1 em reduzir

o risco de retenção urinária aguda (ANEXO E) e a necessidade de cirurgia (ANEXO D) (38-39).

Após a descontinuação do bloqueador alfa 1, quase três quartos dos pacientes relataram a não piora dos sintomas. No entanto, pacientes com sintomatologia grave (IPSS \geq 20), como linha de base, podem se beneficiar de terapia combinada mais longa (26).

A monoterapia com inibidor da 5 alfa redutase parece reduzir os riscos de retenção urinária e de cirurgia relacionada à próstata, sendo tão efetiva quanto ao tratamento combinado (diferença não significativa), entretanto os efeitos preventivos foram mais pronunciados com a terapia combinada (19,33). Os resultados do ensaio MTOPS sugeriram que o bloqueador alfa 1, em monoterapia, pode reduzir o risco de progressão de sintomas (23).

Em ambos os ensaios CombAT e MTOPS, efeitos adversos (ANEXO C) relacionados à drogas foram significativamente mais frequentes durante o tratamento combinado do que em monoterapia (19).

3. METODOLOGIA

Este estudo foi construído através do levantamento de dados encontrados na literatura já existente. Foram realizadas pesquisas bibliográficas baseada em publicações indexadas ou catalogadas no PUBMED e pelo portal CAPES-EMESCAM.

4. DISCUSSÃO

O tratamento medicamentoso para HPB é um assunto muito discutido e estudado devido à alta incidência desta moléstia na população mundial. Há duas classes de medicamentos, os inibidores da 5 alfa redutase e os bloqueadores alfa 1, que se destacam na conduta na HPB, pois agem na diminuição dos sintomas e na progressão da doença. Há uma nova corrente de estudos, demonstrando a associação destas classes e suas vantagens sobre a monoterapia. Grandes estudos observaram os efeitos da terapia combinada de bloqueador alfa 1 e inibidores da 5 alfa redutase durante um período longo de tempo. Os dois estudos maiores e recentes foram MTOPS e COMBAT.

O estudo MTOPS observou que o risco de progressão clínica da HPB foi significativamente reduzida (ANEXO F) pelo uso isolado da Finasterida (34% de redução do risco relativo) ou Doxazosin (risco relativo de 39% de redução) comparado com o placebo. No entanto, as duas drogas combinadas resultaram numa redução de risco de progressão superior (ANEXO F) (66% do risco relativo de redução) comparado com a de qualquer dos fármacos sozinhos (19). A ampla distribuição do volume prostático (8,8 para 181,0 ml) para os homens envolvidos no estudo MTOPS examinou a longo prazo (4 ou mais anos) os efeitos da Finasterida isoladamente, em comparação com o placebo sobre os sintomas urinários e a progressão clínica da HPB em pacientes com próstatas maiores e menores. Este estudo não definiu o critério de volume para aumento da próstata, mas ao usar-se o volume prostático de 30 ml ou mais como aumentado, observou-se que o tratamento com Finasterida conduziu a uma significativa redução em comparação com placebo na progressão clínica da HPB em pacientes com STUI e também evidenciou que o tratamento com Finasterida não demonstrou um efeito significativo em relação ao placebo na progressão clínica da HPB em pacientes com próstatas menores que 30 ml. Além disso, a Finasterida produziu melhora significativa em relação ao placebo na pontuação IPSS e no Qmax em homens com uma próstata aumentada, porém não naqueles com uma próstata menor. A melhoria no volume prostático observado em pacientes tratados com Finasterida teve resultados diferentes nos grupos de próstata aumentada e não aumentada. No grupo com próstata com volume maior que 30 ml observou-se uma diminuição de 5,79 ml, enquanto no grupo com volume

prostático menor que 30 ml ocorreu um aumento de 0,28 ml. A redução do volume pode ter contribuído para os benefícios adicionais da Finasterida na progressão dos sintomas clínicos e urinários da HPB nestes pacientes (41).

Já o estudo CombAT difere do MTOPS pois, os pacientes no estudo, apresentavam risco de progressão da HPB, em virtude de terem 50 anos ou mais com IPSS de 12 ou mais, com um volume prostático igual ou maior que 30 ml e um nível de PSA de, pelo menos, 1,5 ng / mL (16).

A análise do estudo CombAT mostra que a terapia combinada com Dutasterida mais Tamsulosin, proporcionou melhorias significativamente maiores, tanto nos sintomas de armazenagem quanto os de esvaziamento, comparado à terapia com cada uma medicação isolada. Houve grande melhoria nas respostas a todas as questões relacionadas com o armazenamento contidas no IPSS, quando comparado à monoterapia. Do mesmo modo, a terapia combinada foi associada com melhores respostas para três das quatro perguntas quanto ao esvaziamento (relativos ao esvaziamento incompleto, hesitação e fluxo fraco). No geral, estes resultados estão em acordo com a análise de 4 anos do estudo CombAT, que mostrou que a terapia combinada é significativamente melhor do que qualquer outro esquema de monoterapia em reduzir os escores IPSS (16).

O estudo CombAT demonstrou que o tratamento combinado é superior à monoterapia em relação a melhora de sintomas e Qmax a partir do nono mês e superior ao bloqueador alfa 1 em relação a redução do risco de retenção urinária aguda e a necessidade de cirurgia após o oitavo mês (33). Estes resultados fornecem mais evidências para apoiar a hipótese que os sintomas de armazenagem surgem da má adaptação estrutural e funcional da bexiga ao remodelamento. O alívio dos sintomas de armazenagem pode, portanto, resultar da redução progressiva do volume prostático com o uso da Dutasterida (16).

O Tamsulosin melhora rapidamente os sintomas de armazenagem e de esvaziamento, porém tais melhorias não são sustentadas inteiramente. A Dutasterida, entretanto, melhora os sintomas de armazenagem e de esvaziamento de forma mais gradual e com efeito sustentado. A combinação destes dois agentes,

portanto, proporciona uma melhoria rápida e sustentada de ambas as categorias de STUI (16).

Não foram encontrados diferenças significantes entre a terapia combinada e a monoterapia com a Dutasterida em homens com um volume prostático de 58 mL. Possivelmente, a eficácia da Tamsulosin esteja reduzida em homens com próstatas maiores e a ação de reduzir o volume prostático possa trazer um alívio maior para esses pacientes. No entanto, a análise mostrou que a terapia combinada a longo prazo melhora os sintomas de armazenamento e esvaziamento em homens com um volume prostático de 30 ml (16).

A terapia combinada mostrou ser superior à monoterapia em ambos os ensaios (MTOPS e CombAT) em prevenir a progressão clínica geral (ANEXO F), definida como um aumento de no mínimo de 4 pontos no IPSS, retenção urinária aguda, infecção do trato urinário, incontinência ou um aumento da creatinina sérica em mais de 50% em relação à linha de base. Para a terapia combinada no estudo MTOPS, comparado ao CombAT, as seguintes reduções foram encontrados: risco geral de progressão da doença era 66%, versus 44%; progressão de sintomas, 64% versus 41%; retenção urinária aguda, 81% versus 68%; incontinência urinária, 65% versus 26% e cirurgia HPB-relacionada, 67% versus 71% (16,19,23).

Os bloqueadores alfa 1 são muitas vezes considerados medicamentos de primeira linha para tratamento de STUI de moderada a grave intensidade. Devido ao seu rápido início de ação, podem ser considerados para uso intermitente, em pacientes com mudanças de intensidade dos sintomas e que não necessitam de tratamento a longo prazo (23).

Inibidores da 5 alfa redutase são geralmente recomendados para uso em pacientes com HPB sintomática com próstata aumentada. Devem somente ser considerados para homens com sintomas de moderada a grave intensidade, e próstata maior que 40mL, ou com concentrações de PSA elevadas (> 1.4 - 1.6 microgramas/mL). Devido à instalação lenta de sua ação, essas medicações são usadas somente para tratamento a longo prazo (vários anos) (23).

A terapia combinada de alfa-bloqueadores e inibidores da 5 alfa redutase é uma opção, caso a monoterapia não tenha sucesso. Ao comparar-se bloqueadores alfa 1 ou inibidores da 5 alfa redutase em monoterapia, a terapia combinada resulta em uma melhoria mais significativa dos STUI e aumento de Qmax, como também previne a progressão da doença (ANEXO F) (23).

A terapia combinada, portanto, deve ser usada principalmente em homens que possuem STUI moderados a graves e que possuem risco de progressão da doença, isto é, próstatas maiores que 40 ml, Qmax reduzido, idade avançada e PSA elevado. Essa forma terapêutica deve ser considerada somente quando o tratamento for longo (mais do que 12 meses), esta questão deve ser discutida com o paciente antes do tratamento. Após 6 meses de tratamento, a retirada do alfa 1 bloqueador deve ser pensada, caso sintomas STUI sejam moderados (23).

5. CONCLUSÃO

A satisfação dos pacientes é um ponto crucial no tratamento a longo prazo da HPB. Nota-se que a iniciativa de combinar as duas classes de drogas mais eficazes no tratamento da HPB trouxe uma melhora significativa da história natural da doença.

A combinação de bloqueador alfa 1 com inibidor da 5 alfa redutase no tratamento de HPB com STUI moderados a severos conseguiu reduzir os sintomas, o volume prostático, os níveis de PSA, a progressão da doença e a necessidade de cirurgia em pacientes que usaram por longo período de tempo. Logo, essa forma terapêutica deve-se ser usada em apenas alguns pacientes selecionados, com as seguintes características: idade avançada com STUI de moderados a severos, volume prostático maior que 40 ml, PSA acima de 1,5 ng/ml e que esse tratamento dure no mínimo 12 meses.

6. BIBLIOGRAFIA:

1. Stern JA, Fitzpatrick JM, McVary KT. Prostate anatomy and causative theories pathophysiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: McVary KT, editor. Management of benign prostatic hypertrophy. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 2004. p1–20
2. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). Eur Urol 2004 Nov;46(5):547-54.
3. Holtgrewe HL. Economic issues and the management of benign prostatic hyperplasia. Urology 1995; 3 (Suppl A): 23–5
4. Reynard J: Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents? Curr Opin Urol 2004; 14: 13.
5. Trueman P, Hood SC, Nayak USL, Mrazek MF. Prevalence of lower urinary tractsymptoms andself-reported diagnosed "benign prostatic hyperplasia" and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK. BJU Int 1999;83:410-5.
6. Lee C, Kozlowski J, Grayhack J: Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. Prostate 1997; 31: 131.
7. Auffenberg G, Helfan B, McVary K: Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 2009; 36: 443
8. Armando A. Juliao, Mauricio Platab, Amir Kazzazi, Yakup Bostanci, Bob Djavan. American Urological Association and European Association of Urology guidelines in the management of benign prostatic hypertrophy: revisited. Curr

Opin Urol 2012, 22:34–39

9. Timothy J Wilt, James N' Dow. Benign prostatic hyperplasia. Part 1 - Diagnosis. BMJ ,19 JANUARY 2008, volume 336.
10. Wei J, Calhoun E, Jacobsen S. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol 2005; 173: 1256.
11. Wasserman NF. Benign prostatic hyperplasia: A review and ultrasound classification. Radiol Clin North Am. 2006;44:689–710.,
12. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. Lancet. 2003;361: 1359–1367
13. American Urological Association Guideline: Management of benign prostatic hyperplasia (BPH). 2010. Chapter 1: Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia (BPH). Available from: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph>. Accessed May 13, 2011
14. Irwin DE, Milsom I, Hunskar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the epic study. Eur Urol 2006;50:1306-15.
15. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Kusek JW, Litman HJ, Link CL, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample. The Boston area community health (BACH) survey. Arch Intern Med 2006;166:2381-7
16. Francesco Montorsi, Claus Roehrborn, Javier Garcia-Penit, Michael Borre, Ton A Roeleveld, Jean-Charles Alimi, Paul Gagnier and Timothy H Wilson. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign

prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU Int* 107(9):1426-31 (2011), PMID 21348912.

17. Fine SR, Ginsberg P. Alpha-adrenergic receptor antagonists in older patients with benign prostatic hyperplasia: Issues and potential complications. *J Am Osteopath Assoc*. 2008;108:333–337.
18. O'Leary MP. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: Maintaining symptom control and reducing complications. *Urology*. 2003;62 Suppl 1:15–23
19. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349: 2387-98.
20. O'Leary M: LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men? *Urology* 2000; 56: 7.
21. Cavalcanti AGLC, Errico G, Araujo JFC, Ribeiro JGA, Scaletsky R. Projeto Diretrizes: Hiperplasia Prostática Benigna. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
22. Michel MC, Vrydag W. α 1-, α 2- and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006 Feb;147:Suppl 2:S88-S119.
23. M. Oelke, A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, J. N'Dow, J. Nordling, J.J. de la Rosette. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology 2012

24. Djavan B, Chapple C, Milani S, et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1- adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Dec;64(6):1081-8.
25. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prost Dis* 1998 Dec;1(6):332-5.
26. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of a-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008 Oct;62(10):1547-59.
27. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, et al. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005 Jun; 95 Suppl. 4:19-28.
28. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of a1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006;66(3):287-301
29. Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5a-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004 Oct; 172(4 Pt 1):1399-1403.
30. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Feb;81(2):814-819.
31. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5a-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007 Jan;29(1):17-25.
32. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9

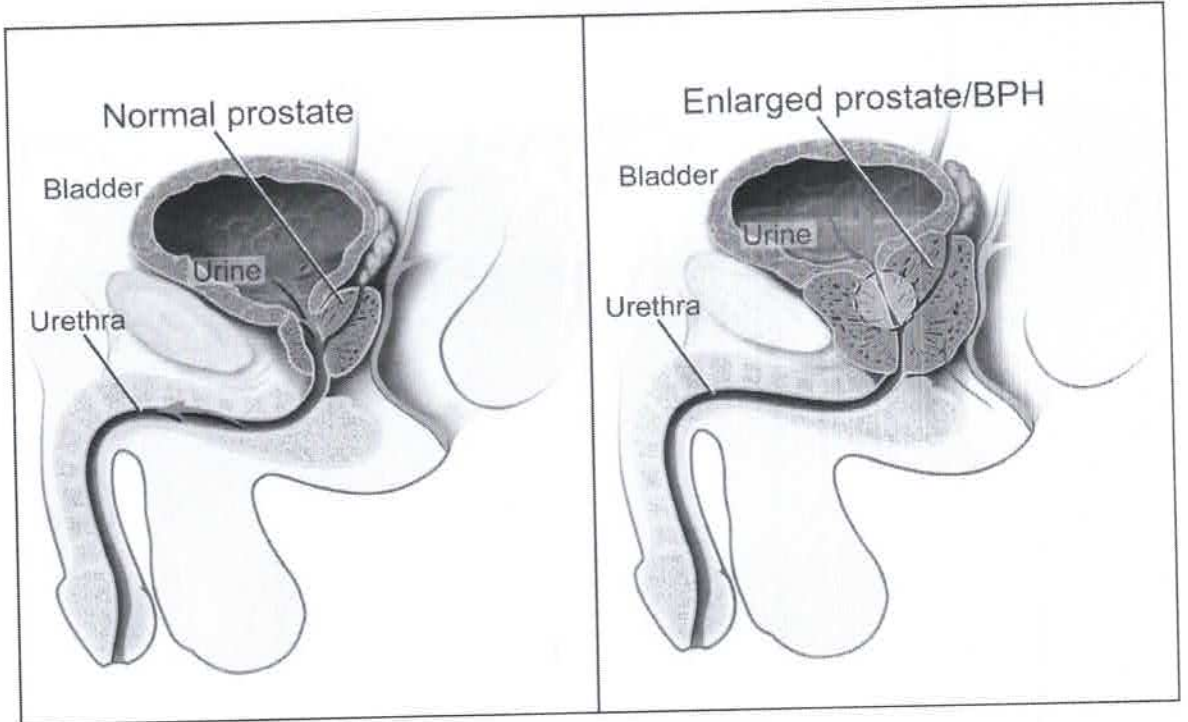
33. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombATstudy. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123-31.
34. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomised clinical trials. *Urology* 1996 Sep;48(3): 398-405.
35. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):572-7.
36. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006 Sep;176(3):1045-50.
37. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998 Feb;338(9):557-63.
38. Clark R, Hermann D, Cunningham G et al: Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2179.
39. Bramson H, Hermann D, Batchelor K et al: Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1496.
40. Kuehhas FE, Naegele R, Eckersberger E, et al. Urinary continence after radical prostatectomy: the patient perspective. *Can J Urol* 2011; 18:5811-5818
41. Steven A. Kaplan, Jeannette Y. Lee, Alan G. Meehan and John W. Kusek for the MTOPS Research Group. Long-Term Treatment With Finasteride Improves Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia in Men With an Enlarged

Versus a Smaller Prostate: Data From the MTOPS Trial. THE JOURNAL OF UROLOGY. Vol. 185, 1369-1373, April 2011

42. AVODART. Dutasterida. New Jersey: GlaxoSmithKline, [2012]. Bula de remédio.
43. FINASTERIDA. Finasterida. Rio de Janeiro: Medley, [2012]. Bula de remédio
44. TAMSULOSIN. Tamsulosin. Quebec: Sandoz, [2007]. Bula de remédio
45. MESILATO DE DOXAZOSINA. Doxazosina. Etobicoke: Genpharm ULC, [2011]. Bula de remédio

7. ANEXOS

ANEXO A



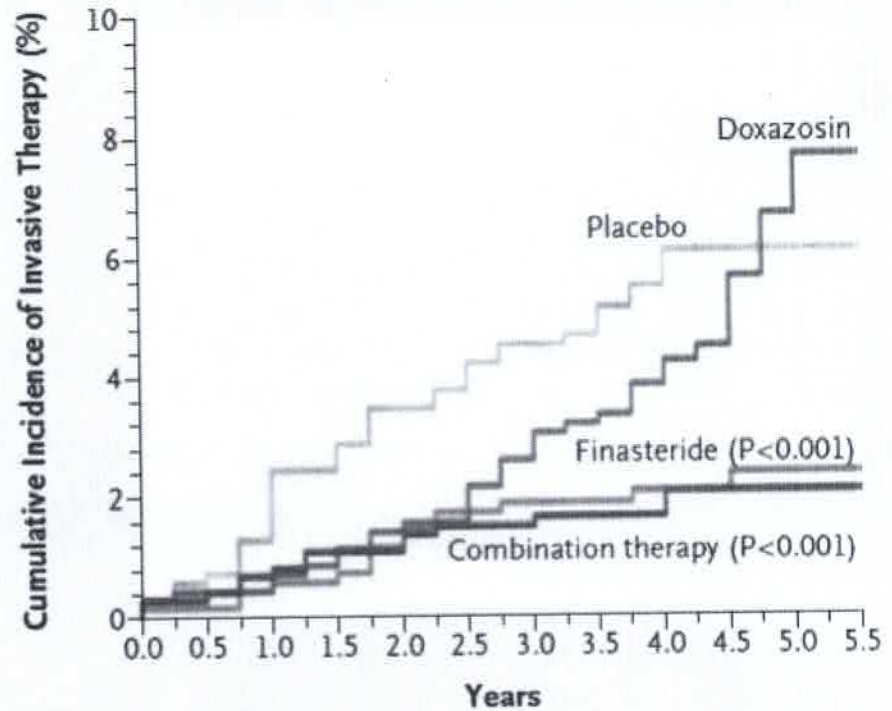
Fonte: The University of Chicago
<http://www.uchospitals.edu/online-library/content=CDR258032>

ANEXO B

Sintomas urinários	Nenhuma	Menos de uma vez em cinco	Menos da metade do tempo	Cerca da metade do tempo	Mais da metade do tempo	Quase sempre	
1. Durante o último mês, com que frequência você teve a sensação de não esvaziamento completo da bexiga após terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5	
2. Durante o último mês, com que frequência você teve que urinar novamente menos de 2 horas depois de terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5	
3. Durante o último mês, com que frequência você percebeu que parou e começou novamente, várias vezes, enquanto urinava?	0	1	2	3	4	5	
4. Durante o último mês, com que frequência você achou difícil adiar a micção?	0	1	2	3	4	5	
5. Durante o último mês, com que frequência você teve fluxo urinário fraco?	0	1	2	3	4	5	
6. Durante o último mês, com que frequência você teve que fazer força ou contrair a barriga para começar a urinar?	0	1	2	3	4	5	
	Nenhuma	Uma vez	Duas vezes	Três vezes	Quatro vezes	Cinco ou mais vezes	
7. Durante o último mês, quantas vezes você teve de se levantar para urinar desde a hora em que se deitou até a hora em que se levantou de manhã?	0	1	2	3	4	5	
Total de sintomas urinários:							
Qualidade de vida por causa dos sintomas urinários	Excelente	Agradável	Satisfatória na maior parte do tempo	Mista	Insatisfatória na maior parte do tempo	Infeliz	Péssima
8. Se você tivesse que passar o resto da vida com suas condições urinárias exatamente do modo como estão agora, como se sentiria?		1	2	3	4	5	
Total de qualidade de vida:							
TOTAL:							

CHATELAIN, C. et al. 2001

ANEXO D

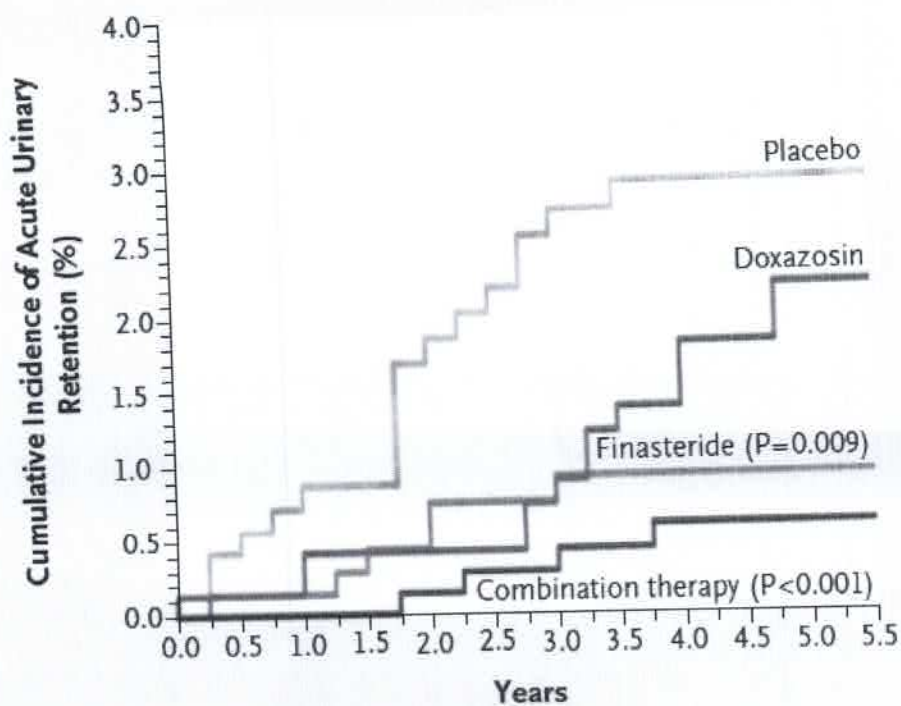
**No. at Risk**

Placebo	737	720	698	670	656	643	632	616	543	373	247	96
Doxazosin	756	736	728	712	691	675	660	642	584	399	272	105
Finasteride	768	744	724	706	689	670	655	640	562	401	274	110
Combination therapy	786	764	753	727	717	701	687	675	588	420	278	102

McConnell JD, et al. 2003

ANEXO E

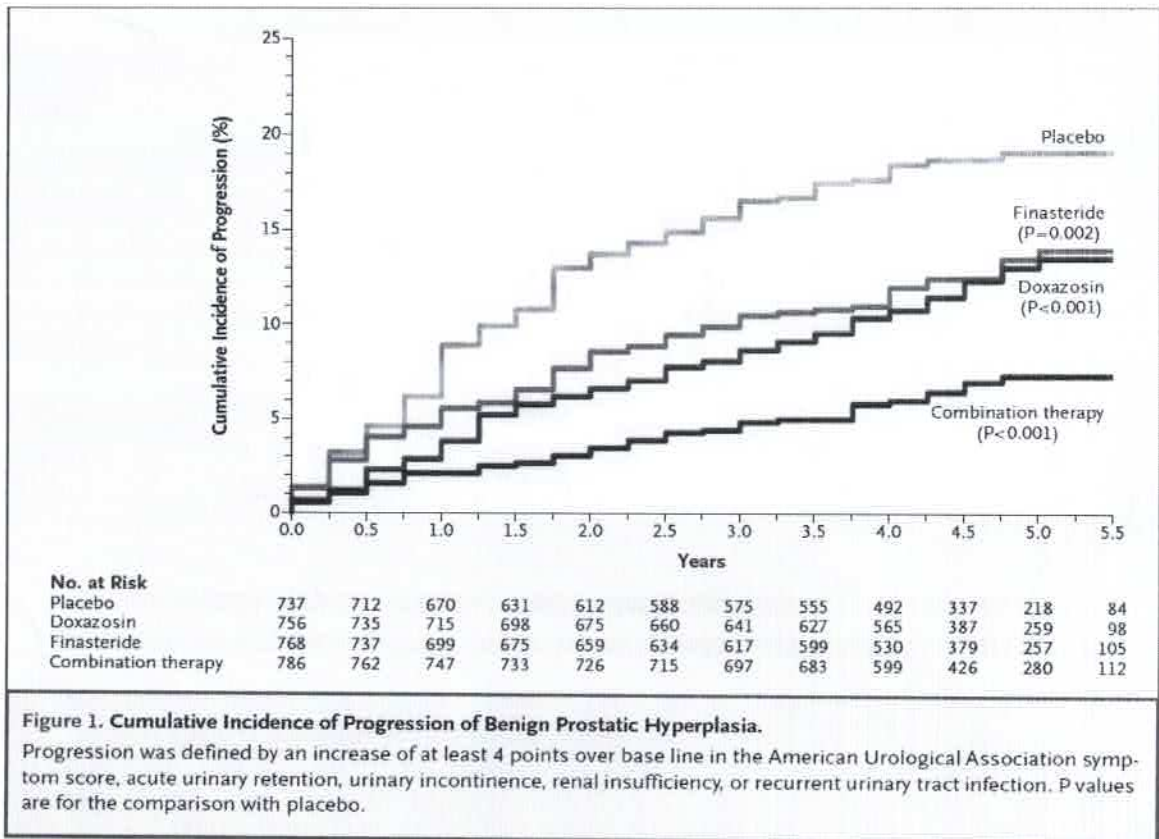
A

**No. at Risk**

Placebo	737	712	670	631	612	588	575	555	492	337	218	84
Doxazosin	756	735	715	698	675	660	641	627	565	387	259	98
Finasteride	768	737	699	675	659	634	617	599	530	379	257	105
Combination therapy	786	762	747	733	726	715	697	683	599	426	280	112

McConnell JD, et al. 2003

ANEXO F



McConnell JD, et al. 2003