

TRATAMENTO CONTEMPORÂNEO NÃO CIRÚRGICO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

MARIA CRISTINA DORNAS

RONALDO DAMIÃO

FABRÍCIO B. CARRERETTE

RESUMO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é a principal alteração que acomete a próstata do homem adulto. Se um homem viver até os oitenta anos, ele terá a probabilidade de cerca de 80% de desenvolver esta doença. A HPB é responsável por causar sintomas do trato urinário inferior na maioria dos pacientes masculinos acima de 40 anos. O diagnóstico é eminentemente clínico e o escore de sintomas (IPSS) pode medir a intensidade do problema. O tratamento não cirúrgico da HPB evoluiu muito nos últimos anos e, atualmente, muitas cirurgias prostáticas são evitadas. Os pacientes podem ser classificados de acordo com a intensidade dos sintomas e do grau de obstrução infravesical; a qualidade de vida também é uma informação importante para o tratamento destes pacientes. As drogas de primeira linha para o tratamento da HPB são os alfabloqueadores e os inibidores da enzima 5-alfa-redutase. Os alfabloqueadores promovem o relaxamento na musculatura uretral e os inibidores das 5-alfa-redutase levam à diminuição do volume da próstata, ambos se complementam no tratamento desta afecção. Recentemente, estudos comprovaram o benefício da associação

destas duas classes de drogas, tornando a terapia associada o tratamento padrão para a HPB.

PALAVRAS-CHAVES: *Saúde do homem; Hiperplasia prostática benigna; Tratamento.*

INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é a alteração prostática mais frequente no homem, e muitos consideram um processo esperado do envelhecimento masculino. Entretanto, esse aumento pode vir associado a sintomas do trato urinário inferior (STUI)¹ que necessitam de tratamento. O conhecimento da história natural da HPB nos fez perceber que o tratamento não deve somente objetivar o alívio dos sintomas clínicos, mas também tentar evitar a progressão da doença².

OPÇÕES TERAPÊUTICAS NÃO CIRÚRGICAS NO TRATAMENTO DE LUTS ASSOCIADO À HPB

OBSERVAÇÃO

O impacto da observação no tratamento da HPB foi avaliado em estudos controlados por

placebo, onde os pacientes foram randomizados para cirurgia ou observação². Os pacientes em observação tiveram duas vezes mais complicações que os pacientes submetidos à cirurgia. Bem estabelecidos, alguns elementos prognósticos ajudam a prever a ocorrência de progressão da doença, tais como PSA e o tamanho prostático. São elementos que devemos levar em consideração antes de iniciar a observação (ou qualquer outro tratamento) para HPB³.

Conhecendo a história natural da HPB, podemos dizer que existe uma gama de fatores prognósticos que nos dão uma ideia do risco de progressão individual da HPB. Conhecendo o curso periódico da STUI e que uma proporção significativa de homens com STUI não é elegível para tratamento da HPB, seja clínico ou cirúrgico, passamos a ter razões para iniciar somente observação em³:

- Pacientes com sintomas leves, qualidade de vida preservada;
- Pacientes que não desenvolveram complicações clínicas da HPB;
- Quando as possíveis complicações do tratamento podem ser maiores que a inconveniência dos sintomas;
- Relutância em realizar um tratamento diário, seja pelo seu custo, seja por seu longo curso.

Além disso, sabemos que a HPB tem um curso, na maioria das vezes, lento e que nem todos os pacientes experimentam piora dos sintomas ao longo do tempo⁴. A observação não implica necessariamente ausência de tratamento. Medidas comportamentais não-farmacológicas poderiam ajudar de forma significativa na melhora dos sintomas, como a redução da ingestão hídrica, a redução do consumo de caféina e seus derivados, limitando a ingestão de alimentos contendo sal e pimenta, moderando a ingestão alcoólica e instituindo a chamada “micção pelo relógio”⁵. A prática de esportes também está relacionada à redução dos sintomas do trato urinário baixo⁶.

Os pacientes com sintomas pouco signifi-

cativos, aqueles com baixo PSA e baixo volume prostático são os principais beneficiados na escolha da observação como tratamento de STUI associado à HPB.

FITOTERAPIA

Apesar de seu uso comum, não existe evidência científica baseada em estudos clínicos randomizados até o momento que mostre o benefício do uso dos fitoterápicos no tratamento da HPB⁶. O mecanismo de ação dessas drogas é desconhecido. De todos os agentes fitoterápicos comumente utilizados para o tratamento da HPB, o extrato da erva americana *Saw palmetto*, conhecida como *Serenoa repens* é um dos mais utilizados.

Sendo assim, podemos concluir que atualmente existe um papel bastante limitado da fitoterapia com extrato de *Saw palmetto* (*Serenoa repens*) no tratamento da STUI devido à HPB. Não existe evidência de superioridade farmacológica em relação a outros fitoterápicos comumente utilizados para o mesmo propósito⁷.

ALFABLOQUEADORES

O tratamento medicamentoso da HPB data dos anos 70. O melhor conhecimento da farmacologia dos receptores da bexiga e próstata deu início a diferentes gerações de alfa-bloqueadores. Os receptores alfa estão envolvidos na regulação do tônus da musculatura lisa da próstata e do colo vesical e são mediadores críticos na sintomatologia do trato urinário inferior e na fisiopatologia da STUI devido à HPB. Daí os bloqueadores alfa serem drogas aplicadas no tratamento dos sintomas da HPB.

Atualmente, existem três alfabloqueadores aprovados mais utilizados para o tratamento de STUI associado à HPB: doxazosina, tansulosina e alfuzosina⁸. Todos igualmente eficazes, levando a uma queda objetiva de 4 a 5 pontos do IPSS-AUA – o suficiente para a maioria dos pacientes referir melhora significativa dos sintomas. São consideradas drogas bastante eficazes como monoterapia no tratamento da STUI associada à HPB⁹.

Existem duas grandes limitações ao uso dos

alfabloqueadores. Uma delas é a ocorrência de efeitos adversos que podem tornar seu uso inviável. Os mais comuns são hipotensão postural, tonteira, astenia, ejaculação retrógrada, cefaleia, rinite, disfunção sexual, ocorrendo em cerca de 5 a 9% dos pacientes. Os alfa-bloqueadores são escolha de primeira linha no tratamento da STUI associada à HPB, mas o seu mecanismo de ação não impede a evolução da doença, apenas o alívio dos sintomas. A melhora sintomática é percebida pelo paciente em até quatro semanas, podendo ser progressiva e duradoura. Alguns estudos demonstraram ação eficaz dos alfabloqueadores por mais de 42 meses¹⁰. A resposta clínica também é dose dependente, ou seja, quanto maior a dose melhor a resposta. Outra grande limitação do uso do alfabloqueadores é que seu modo de ação não impede a progressão clínica da HPB, pois a próstata pode continuar aumentando de volume.

INIBIDORES DA ENZIMA 5-ALFA-REDUTASE

A forma ativa da testosterona é a diidrotestosterona (DHT). A testosterona é convertida em diidrotestosterona (DHT) pela enzima 5-alfa-redutase (5AR). A DHT parece ter grande impacto no desenvolvimento da HPB, assim como na iniciação e manutenção do câncer de próstata. Existem dois subtipos da enzima 5-alfa-redutase; a isoenzima tipo I e tipo II, que diferem principalmente pela sua localização nos diversos tecidos do corpo. Podemos encontrar a isoforma II mais especificamente no tecido prostático e a I mais dispersa no organismo¹².

Existem, atualmente, duas medicações que atuam inibindo a 5AR: a finasterida e a dutasterida. A finasterida é o inibidor competitivo da isoenzima tipo II e a dutasterida o inibidor dual, não seletivo. O mecanismo de ação dessas drogas envolve uma atrofia no tecido prostático na ausência dos efeitos deletérios sistêmicos do hipogonadismo. Assim sendo, podemos extrapolar que sua ação vai além do alívio dos sintomas de STUI e do fluxo urinário, mas na prevenção de doenças da próstata, tanto benignas

quanto malignas. Considerando os inibidores da 5AR drogas de uso prolongado, ensaios clínicos mostraram que são drogas de utilização segura e tolerável. Os principais efeitos colaterais são redução da libido e disfunção erétil¹³. Porém, os efeitos colaterais da droga vão reduzindo ao longo do tempo e são reversíveis após a parada de utilização da droga¹³.

Em 24 meses, a finasterida isoladamente reduz o volume prostático em até 25%, persistindo esse efeito por períodos de aproximadamente 60 meses. Há evidências de melhora do fluxo urinário em até 3ml/seg no mesmo período de tempo. A finasterida também se mostrou eficaz na redução dos episódios de hematúria associada à HPB de 63% para 14% no grupo tratado após 12 meses¹⁴.

Alguns estudos mostraram os efeitos do uso da finasterida em longo prazo. Exemplo disso é o estudo PLESS, que utilizou a finasterida por um período de 6 anos (4 anos em estudo duplo cego randomizado e outros 2 anos de ensaio aberto). Ao final do estudo, observou-se uma redução do risco de cirurgia relacionada à HPB em relação ao grupo placebo significativa¹⁴.

A dutasterida consegue reduzir os níveis de DHT em até 97% num efeito dose dependente, semelhantes aos níveis de castração¹⁵. Avaliada como monoterapia por 48 meses em estudo controlado por grupo placebo, a dutasterida reduziu o volume prostático em até 42% e houve um número significativamente menor de progressão da doença em relação ao grupo que utilizou placebo, mostrando-se uma droga eficaz e segura. Foi observado que o efeito da dutasterida foi cumulativo ao longo do tempo de estudo. Ao final dos 24 meses, houve uma incidência de 1,9% de retenção urinária aguda no grupo tratado com dutasterida e 4,3% no grupo tratado com placebo¹⁶.

Os inibidores da 5AR causam a privação prostática do estímulo androgênico sem causar os defeitos indesejados do hipogonadismo: uma maior disfunção sexual, osteoporose, anemia, atrofia muscular ou todas as consequências esperadas da privação androgênica. Assim sendo,

o tratamento em longo prazo com inibidores da 5AR leva à redução do volume prostático, alívio dos sintomas, e, principalmente, reduz a progressão da doença enquanto deixa a testosterona nos níveis normais ou até mesmo levemente aumentados. A DHT, e não a testosterona, é o principal androgênio da próstata. Devido ao seu modo de ação, os efeitos dos 5AR podem durar alguns meses de terapia para que haja uma ação eficaz, uma melhora sintomática da STUI associada à HPB^{17, 18}.

TERAPIA COMBINADA

Se existe uma medicação capaz de trazer alívio sintomático de forma rápida e eficaz e outra capaz de reduzir o tamanho da próstata e reduzir a incidência de eventos de progressão da doença, como cirurgia e retenção urinária aguda, por que não utilizar ambas concomitantemente no tratamento da HPB? A resposta a essa pergunta pode ser obtida em alguns ensaios clínicos. Em primeiro lugar, a segurança, tolerabilidade e eficácia da terapia combinada foi evidenciada. Alguns ensaios clínicos, apesar da grande limitação de alguns, falavam a favor do uso da terapia combinada numa tentativa de melhora sintomática e redução da progressão da doença¹⁹.

O estudo MTOPS foi um ensaio clínico multicêntrico randomizado que testou a droga finasterida e o alfabloqueador doxazosina por um período de 4,5 anos, como monoterapia e como terapia combinada. O MTOPS avaliou a incidência de progressão da HPB, tais como cirurgia relacionada à HPB e incidência de retenção urinária aguda. A limitação do MTOPS foi não ter limitado os pacientes a uma população de alto risco de evolução da HPB. Porém, o MTOPS além de fornecer informações preciosas a respeito da terapia combinada. Apesar de inicialmente o estudo do MTOPS não ter estratificado os pacientes de acordo com o risco de progressão da HPB, os resultados foram bastante animadores em relação à terapia combinada em longo prazo¹⁶.

TABELA 1: OPÇÕES TERAPÊUTICAS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA PACIENTES COM SINTOMAS DE STUI ASSOCIADO À HPB.

Opções terapêuticas conservadoras para pacientes com sintomas de STUI associado à HPB
Observação
Fitoterapia
Terapia medicamentosa
<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueadores alfa-adrenérgicos
<ul style="list-style-type: none"> • alfuzosina
<ul style="list-style-type: none"> • tansulosina
<ul style="list-style-type: none"> • doxazosina
<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da 5-alfa-redutase
<ul style="list-style-type: none"> • dutasterida
<ul style="list-style-type: none"> • finasterida
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia combinada

Um dos resultados marcantes do MTOPS foi a superioridade da terapia combinada a partir do primeiro ano de tratamento em relação a ambas monoterapias (doxazosina e finasterida isoladamente). Houve redução significativa, episódios de progressão da doença (cirurgia relacionada à próstata, retenção urinária aguda) no grupo tratado com terapia combinada em relação às monoterapias. Além disso, houve melhora sintomática significativa em longo prazo do grupo tratado com terapia combinada em relação a ambas monoterapias¹⁷.

Os dados do MTOPS foram posteriormente revistos, e uma estratificação de acordo com o volume prostático foi aplicado aos resultados. Chegou-se à conclusão de que a terapia combinada obtinha melhores resultados quando os pacientes apresentavam um volume prostático acima de 40 mL. Pacientes com próstatas com volume inferior a 25 mL tiveram um melhor resultado utilizando a monoterapia com o alfa-bloqueador doxazosina²⁰.

O estudo MTOPS trouxe grandes contribuições para o estudo da HPB. Não só por ter abordado de forma bem aplicada à terapia combinada, mas também por ter um grupo controle em uso de placebo grande o suficiente e acompanhado em longo prazo, o que permitiu

o conhecimento mais aprofundado da história natural da HPB. Mas o conhecimento dos fatores de risco que levam à progressão clínica da HPB e o surgimento de uma droga capaz de reduzir ainda mais os níveis de testosterona, pensou-se em avaliar a terapia combinada em homens com alto risco de progressão da HPB. Foi criado o estudo do CombAT (*Combination of Avodart and Tamsulosin*), que avaliou o efeito da terapia combinada com dutasterida e tansulosina em longo prazo em pacientes com alto risco de desenvolver progressão da HPB²¹.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da HPB foram utilizados como critérios de inclusão no estudo CombAT: homens com idade superior à 50 anos, diagnóstico clínico de LUTS devido a HPB, IPSS \geq 12, volume prostático \geq 30mL por USG transretal, PSA sérico entre 1,5 e 10ng/mL e duas medidas de fluxo urinário entre 5 e 15mL/seg (volume urinado mínimo de 125mL). O estudo do CombAT durou 4 anos, e a população do estudo estava dividida em três grupos: um grupo em uso de tansulosina, outro monoterapia com dutasterida e outro grupo que utilizou terapia combinada com dutasterida e tansulosina. O objetivo do estudo foi avaliar sintomatologia e evolução da HPB^{21,22}.

Os resultados do CombAT mostraram que, nessa população estudada, a terapia combinada foi superior a ambas monoterapias, inclusive no primeiro ano de estudo. Os resultados também mostraram uma redução nos índices de retenção urinária aguda e cirurgia relacionada à HPB no grupo tratado com terapia combinada em relação aos grupos tratados com monoterapia. Estratificando por volume prostático, chegou-se à conclusão de que quanto maior o volume prostático, melhor a resposta com a terapia combinada.

A terapia combinada com tansulosina e dutasterida, considerando os conhecimentos atuais em HPB, é a terapia medicamentosa padrão para pacientes com STUI associado à HPB e fatores de risco para progressão da doença, como volume prostático superior a 40mL²¹.

REFERÊNCIAS

1. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2004; 6: S3-S10.
2. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med* 1995; 332:75-79.
3. Kaplan SA. AUA guidelines and their impact on the management of BPH: an update. *Rev Urol* 2004; 6: S46-S52.
4. Djavan B, Fong YK, Harik M, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology* 2004; 64:1144-1148.
5. Wiygul J, Babayan RK. Watchful waiting in benign prostatic hyperplasia. *Current Opinion in Urology* 2009; 19: 3-6.
6. Sea J, Poon KS, McVary KT. Review of exercise and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Phys Sportsmed* 2009; 77: 85-93.
7. Levy A, Samraj GP. Benign prostatic hyperplasia: when to 'watch and wait', when and how to treat. *Cleve Clin J Med* 2007; 74(Sup): S15-20.
8. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostate hyperplasia. *Cochrane Database Sys Rev* 2009; 15:CD001423.
9. Narayan P, Tewari A. Overview of alpha-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1998; 51(4A suppl):38-45.
10. Djavan B, Chappel C, Milani S, Marberger M. Longitudinal study of men with mild symptom of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology*. 2004; 64:1081-1088.
11. Roehrborn CG. Alfuzosin: overview of pharmacokinetics, safety, and efficacy of a clinically uroselective alpha-blocker. *Urology*. 2001; 58(6 suppl 1):55-63.
12. Thiyagarajan M. Alpha-adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Pharmacology*. 2002; 65:119-126.
13. Marks L. 5-alpha-reductase: history and clinical importance. *Rev Urol* 2004; 6: S11-S21.
14. Roehrborn CG. The clinical benefits of dutasteride treatment for LUTS and BPH. *Rev Urol* 2004; 6: S22-S30.
15. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term outcome in symptoms and

- flow rate: results of a 4-year, randomized trial comparing finasteride vs placebo. PLESS Study Group. *Urology*. 1999;54:662-669.
16. Clark RV, Hermann DJ, et al. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5-alpha reductase inhibitor. *JCEM* 2004; 89: 2179-2184.
 17. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 63: 4-8.
 18. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:2387-2398.
 19. Desgrandchamps F, Droupy S, Irani J et al. Effect of dutasteride on the symptoms of benign prostatic hyperplasia and patient quality of life and discomfort in clinical practice. *BJU Int* 2006; 98: 83-88.
 20. Kirby RS, Roehrborn CG, Boyle P, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*. 2003;61:119-126.
 21. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010; 57: 123-131..
 22. Boyle R, Roehrborn CG, et al. 5-alpha reductase inhibition provides superior benefits to alpha blockage by preventing AUR and BPH-related surgery. *Eur Urol* 2004; 45: 620-626.

ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the main histological alteration that commits the prostate of adult male. If a man lives to be eighty years he will have a probability of about 80% of developing this disease. The HPB is responsible for causing lower urinary tract symptoms in most male patients over 40 years. The diagnosis is essentially clinical and there is an IPSS symptom scores that can measure the intensity of the problem. The non-surgical treatment of BPH has evolved considerably in recent years and today many prostate surgeries are avoided. Patients can be classified according to symptom severity and degree of obstruction, the quality of life also is important information for choosing the treatment of these patients. The first line drugs for the treatment of BPH are alpha blockers and inhibitors of the enzyme 5-alpha reductase. The first promotes a relaxation in the urethral muscles and the latter a decrease in prostate volume, both are effective in treating. Recent studies have proven the benefit of the combination of these two classes of drugs making the combination therapy the standard treatment for BPH.

KEY WORDS: *Men's Health; Benign Prostatic Hyperplasia; Treatment.*

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Setor de Urologia – HU Pedro Ernesto.
Av. 28 de setembro, 77/5º andar, Vila Isabel
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefones: (21) 2587-6223, (21) 2587-6222,
(21)2587-6242