

Artigo principal

Tratamento farmacológico da hiperplasia prostática benigna: uma análise dos benefícios e dos riscos de danos

Rodrigo D'Agostini Derech

Médico internista, geriatra e membro da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Florianópolis

Jardel Corrêa de Oliveira

Médico de Família e Comunidade e coordenador da CFT da SMS de Florianópolis

Nuno de Mattos Capeletti

Médico de Família e Comunidade

Introdução

A hiperplasia prostática benigna (HPB) caracteriza-se pelo aumento da próstata, normalmente após os 40 anos. Isto se deve à hiperplasia das células do estroma e do epitélio prostático e, em alguns pacientes, leva a sintomas do trato urinário inferior (STUI), devido à interferência no fluxo normal de urina, causada pela compressão da uretra prostática e relaxamento inadequado do colo vesical¹. Existe dificuldade em estimar a prevalência clínica da HPB, especialmente por dois motivos: 1) não há uma definição globalmente aceita e os números de incidência e prevalência devem ser analisados no contexto da definição utilizada pelo pesquisador²; 2) HPB e STUI não são conceitos intercambiáveis, pois os homens podem ter aumento da próstata sem apresentarem sintomas no trato urinário inferior e vice-versa. Desta forma, podemos ter a definição por meio de uma prevalência histológica (HPB) ou clínica (STUI). Os estudos epidemiológicos concordam que a prevalência histológica

aumenta a partir da quarta década de vida, sendo praticamente universal na nona, independente de raça ou origem geográfica³. A prevalência clínica também tem uma relação direta com o aumento da idade e a maioria dos estudos nesta área mostra uma prevalência de sintomas moderados a graves ao redor de 50% em homens com 70 anos ou mais².

O tratamento farmacológico baseia-se em duas classes de medicamentos: os antagonistas alfa-1-adrenérgicos ou alfabloqueadores (cloridrato de terazosina, cloridrato de tansulosina, mesilato de doxazosina, cloridrato de alfuzosina e silodosina) e os inibidores da enzima 5-alfa-redutase (finasterida e dutasterida). Os primeiros agem por meio do relaxamento do músculo liso no colo vesical, cápsula da próstata e uretra prostática. Os dois últimos inibem a enzima catalisadora da conversão de testosterona em dihidrotestosterona (metabólito ativo) e provocam assim uma diminuição no tamanho da próstata³.

Métodos

Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados com homens portadores de sintomas urinários obstrutivos secundários à HPB, alocados para um grupo intervenção, incluindo inibidores da fosfodiesterase e/ou antagonistas alfa-adrenérgicos, comparados a placebo, conduta expectante ou medidas comportamentais. Também foram incluídas revisões sistemáticas/meta-análises de estudos com essas características. Foram excluídos aqueles que somente apresentavam dados de análises de subgrupo ou *post hoc* e estudos que unicamente apresentavam desfechos laboratoriais ou urodinâmicos, assim como os que avaliavam tratamento de obstrução urinária aguda. Os estudos com prazosina, apesar da inclusão deste descritor na pesquisa nas bases de dados, foram excluídos posteriormente, pois o fármaco não tem indicação para tratamento de HPB/STUI, segundo a bula do medicamento de referência registrada na ANVISA⁴.

A busca de artigos foi feita por dois pesquisadores separadamente. O primeiro utilizou as seguintes bases de dados e seus respectivos descritores: **1) Pubmed:** Mesh: (“Lower Urinary Tract Symptoms” OR “Prostatic Hyperplasia” OR “Urinary Bladder Neck Obstruction” OR “Urinary Retention”) AND (“Doxazosin” OR “Prazosin” OR “Terazosin” [Supplementary Concept] OR “tamsulosin” [Supplementary Concept] OR “alfuzosin” [Supplementary Concept] OR “KMD 3213” [Supplementary Concept]) OR “silodosin” [Supplementary Concept]) AND NOT (sildenafil OR vardenafil OR tadalafil). No Pubmed foram utilizados os seguintes limites: “Meta-Analysis”, “Systematic Reviews”, “Randomized Controlled Trial”, “Abstract available”, “Humans”, “English”, “French”, “Portuguese”, “Spanish”, “Male”, “Adult: 19+ years”; **2) Bireme:** DeCs: (“Sintomas do Trato Urinário Inferior” OR “Hiperplasia Prostática” OR “Obstrução do Colo da Bexiga Urinária” OR “Retenção Urinária” OR “Síntomas del Sistema Urina-

rio Inferior” OR “Hiperplasia Prostática” OR “Obstrucción Del Cuello de La Vejiga Urinaria” OR “Retención Urinaria”) AND (DeCs: doxazosina OR prazosina OR doxazosina OR finasterida OR “3-Oxo-5-alfa-Esteróide 4-Deshidrogenasa” OR “3-Oxo-5-alfa-Esteróide 4-Desidrogenase”) com os seguintes limites: “clinical_trials”, “systematic_reviews” e “male”; e **3) TripDatabase:** doxazosin OR prazosin OR terazosin OR tamsulosin OR alfuzosin OR silodosina OR finasteride OR dutasteride. A pesquisa no TripDatabase foi limitada por “revisão sistemática”. O pesquisador realizou também busca de artigos nas referências bibliográficas dos estudos incluídos.

O segundo pesquisador realizou suas pesquisas em três bases de dados: **1) Bireme,** usou os seguintes descritores: (“lower urinary tract symptoms” OR “prostatic hyperplasia”) AND (prazosin OR terazosin OR doxazosin OR tamsulosin OR alfuzosin OR silodosin OR “KMD 3213” OR finasteride OR dutasteride) AND NOT (sildenafil or tadalafil) e os seguintes filtros: ensaio clínico controlado, revisões sistemáticas avaliadas e estudos de coorte. **2) Embase,** utilizou os mesmos descritores e os seguintes filtros: “meta analysis”, “randomized controlled trial”, “systematic review”. **3) Pubmed,** a pesquisa foi semelhante ao Embase, somente adicionou o filtro “humans”. O pesquisador realizou busca de artigos nas referências bibliográficas dos estudos incluídos.

Os pesquisadores reuniram-se para fazer uma análise conjunta de suas pesquisas e avaliar quais revisões sistemáticas e/ou meta-análises seriam incluídas. Foram selecionadas as revisões sistemáticas que não continham falhas importantes demonstradas no índice de Oxman & Guyatt⁵. Os estudos que se intitulavam revisões sistemáticas, mas que obtiveram escore inferior a cinco, foram excluídos. Quanto aos ensaios clínicos, foram selecionados aqueles posteriores à data da busca mais recente das revisões sistemáticas incluídas. Foi realizada uma terceira análise dos artigos cujas análises iniciais foram discordantes quanto à inclusão.

Resultados e Discussão

Nesta revisão, foram incluídos 15 estudos, sendo 5 ensaios clínicos e 10 revisões sistemáticas/meta-análises.

Prescrever medicamento é um ato de extrema responsabilidade. Ao analisar o tema HPB é fácil perceber a importância epidemiológica e o impacto na qualidade de vida que esta enfermidade determina, em especial na crescente população de homens idosos. Este estudo procurou avaliar a eficácia e a segurança dos tratamentos farmacológicos disponíveis para STUI decorrentes de HPB, enfatizando uma análise de risco de danos *versus* benefício. Na análise de segurança, verificaram-se algumas limitações, como o curto tempo de seguimento na maioria dos estudos, especialmente naqueles controlados por placebo e por alfa-antagonistas (tansulosina, terazosina e silodosina).

Um ensaio clínico publicado sobre o tema - *Medical Therapy of Prostatic Symptoms* (MTOPS)⁶ - envolveu quatro grupos (1 - placebo; 2 - doxazosina; 3 - finasterida; 4 - doxazosina + finasterida) e alguns dados chamaram a atenção. O desfecho primário definido no estudo, composto, foi a “progressão clínica de hiperplasia prostática benigna”. Este desfecho possui 4 componentes: 1 - aumento ≥ 4 pontos na escala de sintomas da *American Urologic Association*⁷ (Escala AUA ou também conhecida como IPSS); 2 - retenção urinária; 3 - incontinência urinária; 4 - infecção do trato urinário ou urosepse. O estudo concluiu que a combinação de medicamentos reduziu o desfecho primário mais que o uso isolado dos mesmos e que o placebo. Ressalta-se que, dentro do desfecho primário, entre 75% e 85% dos acontecimentos foram representados pelo aumento ≥ 4 pontos na escala de sintomas, e 86% dos pacientes do estudo que utilizavam placebo não atingiram este desfecho, restando 14% dos pacientes que poderiam obter benefício com o medicamento. Apesar de a descrição dos resultados do estudo ser muito bem detalhada para os dados de eficácia, é digno de nota

observar que o relato dos efeitos adversos foi muito limitado. Seria necessário tratar 15 homens com doxazosina, 15 com finasterida e 9 com a combinação destes medicamentos, por uma média de 4 anos e meio, para se evitar o desfecho primário composto, descrito acima, em um deles. Para impedir aumento ≥ 4 pontos na escala de sintomas durante o seguimento (aqui considerados somente os 75% que tiveram pelo menos quatro anos de seguimento, caracterizando análise por protocolo e não por intenção de tratar), o número necessário para tratar (NNT) eleva-se um pouco, alcançando, respectivamente, 16, 21 e 11. Apesar de estes números parecerem promissores, é preciso lembrar que apenas 14% do grupo placebo apresentaram esta progressão nos sintomas e cotejar tal benefício com os riscos de danos da terapia.

Ao verificar os dados relativos à segurança, observa-se que, para cada 9 homens tratados com doxazosina, ou 7 tratados com a associação doxazosina + finasterida, um apresenta o efeito adverso tontura [NND (número necessário para causar dano) = 9 e 7, respectivamente]. Da mesma forma, para cada 11 e 10 homens tratados, respectivamente, 1 apresenta hipotensão postural; e para cada 10 e 9 homens tratados, 1 se queixa de astenia. Além disso, a cada 9 homens tratados com a associação por quatro anos e meio, 1 relata ejaculação anormal⁶.

No estudo⁶, os efeitos adversos dos alfa-antagonistas foram descritos como “leves” ou “bem tolerados”, mas não se descreveu a base desta graduação. Ao lembrar que estes pacientes são selecionados para estudos clínicos, aventa-se a hipótese de se ter NND menores em homens da comunidade, seguidamente polimedicados e com múltiplas morbidades. Ainda foi feita uma análise do subgrupo, de homens com PSA maior que 4 ng/mL (20% dos randomizados) ou com volume prostático inicial maior que 40 mL na ultrassonografia transretal (30% dos randomizados), na qual se obteve NNT de 5 para terapia combinada e 7 com finasterida para o desfecho composto primário. Não foi des-

crita análise para doxazosina neste subgrupo, e não se tem dados sobre ocorrência de eventos adversos. Por serem pacientes com próstatas maiores e PSA mais elevados, poderia se supor que eram mais idosos e, portanto, mais suscetíveis a efeitos adversos a medicamentos. Além disso, numa análise de subgrupo não se pode garantir que as pessoas que receberam placebo ou a intervenção eram semelhantes quanto às suas características no início do estudo⁶.

Um desfecho secundário do estudo MTOPS foi o uso de procedimento invasivo para tratamento de HPB (prostatectomia transuretral, incisão transuretral da próstata, terapia com laser, colocação de stent, prostatectomia aberta ou terapia transuretral com micro-ondas). O uso de finasterida e a terapia combinada reduziram a necessidade de procedimento invasivo, principalmente em homens com PSA maior que 4 ng/mL e naque-

les com volume prostático maior que 40 mL pela ultrassonografia transretal. Este desfecho secundário ocorreu em 5% dos homens alocados no grupo placebo. A informação a ser passada ao paciente com STUI moderados (o escore médio dos pacientes randomizados no estudo MTOPS era 17), com relação a este desfecho, é que ele tem 95% de chance de não necessitar de terapia invasiva em quatro anos e meio. Se ainda quiser uma redução absoluta de risco de 3,45%, ele deverá tomar doxazosina + finasterida pelo mesmo período para obter este benefício e arcar com aumento de risco absoluto de 2,7% para disfunção erétil, 15,2% para tonturas, 10,3% para hipotensão postural, 10,7% para astenia, 5,6% para redução da libido, 11% para ejaculação anormal, 3% para edema periférico, 3,1% para dispneia e, por fim, 2% para reação alérgica.

Os NNTs e NNDs encontram-se dispostos nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. NNT em três braços do estudo MTOPS

	NNT Progressão Clínica (desfecho primário)	NNT Aumento ≥ 4 pontos AUA (IPSS)	NNT Retenção urinária	NNT Incontinência	NNT Necessidade de terapia invasiva (desfecho secundário)
doxazosina	15	16	83	1000	62
finasterida	15	21	62	1000	31
combinação	9	11	53	143	29

Fonte: MTOPS

Tabela 2. NND em três braços do estudo MTOPS

	NND Tontura	NND Hipotensão Postural	NND Astenia	NND Redução da Libido	NND Ejaculação Anormal	NND Disfunção erétil	NND edema periférico	NND reação alérgica
doxazosina	10	11	10	NS	NS	NS	NS	46
finasterida	NS	NS	NS	23	23	NS	NS	NS
combinação	7	10	9	18	9	37	33	50

Fonte: MTOPS

NS: diferença sem significância estatística em relação ao placebo

Outro estudo (PREDICT)⁸, com seguimento de 52 semanas e que fez comparação entre quatro braços idênticos aos do MTOPS, apresentou problemas na randomização,

pois um dos desfechos primários, a razão de fluxo urinário máximo (Qmax), era estatisticamente diferente, inicialmente, entre os grupos. Neste estudo, os desfechos primá-

rios (Qmax e escala IPSS) foram avaliados como variáveis contínuas, dessa forma, não se conseguiu calcular os riscos absolutos e o NNT para eles. Os dados com relação aos NNDs estão dispostos na Tabela 3.

Este estudo não demonstrou benefício na adição de finasterida à doxazosina em relação ao alfa-antagonista isolado, hipoteticamente, porque o seguimento foi muito curto para demonstrar tal efeito.

Tabela 3. Número necessário para causar dano (NND) em três braços do estudo PREDICT

	NND Tontura	NND hipotensão	NND hipotensão postural	NND disfunção erétil
placebo	NS	NS	23,3	NS
doxazosina	12,2	27	NS	NS
finasterida	NS	NS	NS	NS
combinação	16,1	NS	NS	13,9

Fonte: PREDICT

NS: diferença sem significância estatística em relação ao placebo

Esses dois estudos ajudaram a entender o papel da finasterida isolada no tratamento da HPB/STUI. O estudo MTOPS demonstrou que finasterida teve um resultado marginalmente significativo em relação ao placebo para o desfecho primário. O evento mais comum (aumento ≥ 4 pontos na escala AUA) apresentou uma incidência cumulativa de 14% (IC 95% 11-17) para o grupo placebo e 9% (IC 95% 7-11) para o grupo finasterida; a redução de risco relativo (RRR) para este evento com finasterida foi estatisticamente significativa (RRR 30%; $p = 0,016$) e a redução absoluta de risco (RAR) foi de 4,7% (NNT 21). Para o desfecho retenção urinária, a RRR foi de 67,5% e a RAR de 1,62% (NNT 62). Novamente, vale a discussão com o paciente nos moldes descritos anteriormente. No estudo PREDICT, o uso de finasterida não demonstrou diferença em relação ao placebo para os desfechos avaliados (escala IPSS e Qmax).

Uma revisão sistemática com meta-análise, da Cochrane, que avaliou o uso de finasterida no tratamento de HPB/STUI, concluiu que seu uso melhora sintomas em relação ao placebo⁹. Na avaliação de escore de sintomas, descreveu quatro estudos com seguimento maior que um ano e relatou resultados estatisticamente significativos, apesar de apenas um descrever a diferença da média de pontos com relação ao placebo: - 2,20 (IC 95%

-3,56 a -0,84). A RAR para retenção urinária aguda (baseada em dois estudos com seguimento maior que um ano) foi 3% (IC 95% 0-5), resultado idêntico ao obtido para intervenção cirúrgica. No entanto, a heterogeneidade entre os estudos foi significativa, o que exige cautela na interpretação dos dados. Finasterida não reduziu noctúria em quaisquer dos estudos, independente do tempo de seguimento. Esta revisão descreveu somente um estudo, com seguimento maior de um ano e avaliação da qualidade de vida, o qual foi insuficiente para demonstrar diferença entre finasterida e placebo. Outro estudo com seguimento maior de um ano também não obteve resultado estatisticamente significativo para a diferença entre as médias de escore de sintomas para finasterida e placebo, em pacientes de próstatas pequenas (< 25 mL), médias (25 mL a < 40 mL) e grandes (≥ 40 mL). Vale ressaltar que os seguintes efeitos adversos foram menos incidentes no grupo placebo: redução da libido, distúrbio da ejaculação e disfunção erétil.

Uma revisão sistemática que estudou doxazosina, publicada em 2004, concluiu que ela é efetiva e bem tolerada no tratamento de STUI¹⁰. A revisão dividiu os estudos onde houve controle por placebo, quanto ao tempo de seguimento, entre longo prazo (≥ 52 semanas), médio prazo (12-52 semanas) e curto prazo (≤ 12 semanas) (*sic*). Entre os

estudos de médio e longo prazos que utilizaram a escala de sintomas AUA como desfecho, nenhum encontrou diferença entre as médias maior que três pontos entre o grupo placebo e intervenção, valor muito questionável clinicamente, inclusive pelos próprios autores do estudo MTOPS, que estipularam uma diferença maior ou igual a quatro como clinicamente significativa. Estima-se, a partir de dados de um estudo publicado em 1995¹¹, que a diferença mínima na escala IPSS para que o paciente sinta uma melhora leve situa-se em 3 pontos. Uma melhora moderada ou acentuada é alcançada aproximadamente com 5 e 9 pontos, respectivamente.

Foi ainda identificado um estudo¹², publicado depois da meta-análise¹⁰, que satisfaz os critérios de inclusão. Este estudo teve o objetivo de determinar o tempo para iniciar melhora de STUI com uma formulação de doxazosina de liberação controlada (n = 108 pacientes) *versus* placebo (n = 105 pacientes). Apesar de mostrar redução na escala IPSS favorável para doxazosina, tal estudo teve duração de apenas 14 dias.

Com relação à tansulosina, a escassez de trabalhos com metodologia adequada é maior. Uma revisão sistemática com meta-análise, da Cochrane, de 2002¹³, não encontrou estudo controlado por placebo com duração maior que 13 semanas. Este trabalho deixou claro que “a limitação principal da revisão sistemática reside na baixa qualidade da evidência disponível” e concluiu haver um benefício pequeno a moderado no uso de tansulosina em relação ao placebo. A diferença da média padronizada entre o alfa-antagonista e placebo na escala de sintomas Boyarsky (que vai de 0 a 27 pontos) foi de -1,1 pontos (IC 95% -1,49 a -0,72; 12% melhora) e -1,6 pontos (IC 95% -2,3 a -1,0; 16% melhora) para tansulosina, nas doses de 0,4 mg e 0,8 mg, respectivamente. Outra revisão sistemática mais recente¹⁴ apresentou resultados semelhantes. Foram encontrados estudos com duração de até 13 semanas. Cinco estudos controlados por placebo utilizaram escala de sintomas para avaliar o tratamento, e a

diferença média padronizada foi -1,17. Apenas um estudo utilizou escala de qualidade de vida, o qual não demonstrou diferença entre tansulosina e placebo. Este estudo não relatou diferença de efeitos adversos. Após a publicação das meta-análises, não foi encontrado ensaio clínico que tenha avaliado a eficácia da tansulosina *versus* placebo.

Ensaio clínico com o alfa-antagonista terazosina alcançaram seguimento de, no máximo, 52 semanas, segundo publicação da Cochrane¹⁵. Nesta revisão sistemática, houve dois estudos que tinham seguimento maior e englobaram 68% dos pacientes incluídos (Lepor, 1996 e Roehrborn, 1996). No estudo de Lepor et al., que teve seguimento de um ano, houve redução na escala IPSS de -0,8 ponto com finasterida, -3,4 com terazosina e -3,5 com a combinação, comparadas ao placebo. O trabalho de Roehrborn *et al.* comparou diretamente terazosina com placebo por um ano e constatou uma diferença de redução de -3,9 pontos na escala IPSS durante o seguimento. Valor também considerado modesto, principalmente pelo fato de o escore médio dos participantes ser de 20,1 pontos neste estudo. O risco de descontinuidade do tratamento, associado à ocorrência de efeitos adversos, foi duas a quatro vezes maior do que com outros alfa-bloqueadores. Não foi encontrado ensaio clínico controlado por placebo publicado após esta meta-análise.

Há ainda uma revisão sistemática de boa qualidade, com o alfa-antagonista alfuzosina¹⁶, publicada em 2005. A revisão selecionou 11 estudos, oito controlados por placebo, dois com controle ativo de outros alfa-bloqueadores e um estudo que comparava alfuzosina x finasterida x alfuzosina + finasterida. Os estudos foram considerados de curta duração, de 4 a 26 semanas. Alfuzosina gerou redução média de 5,4 pontos na escala IPSS. Já a redução com placebo foi de 3,6 pontos, o que mostra uma diferença de 1,8 numa escala de 35 pontos, considerado sem relevância clínica. Em nenhum estudo que comparou alfuzosina ao placebo foi obtida diferença maior que 2 pontos. Após esta re-

visão houve publicação de estudo, com seguimento de 2 anos¹⁷ (n = 1.522 homens), que comparou alfuzosina 10 mg/dia a placebo. O desfecho primário, ocorrência de primeiro episódio de obstrução urinária aguda, não foi alterado com a intervenção. Para um dos desfechos secundários, decréscimo na escala IPSS, houve uma diferença pequena, de 1,2 ponto, em relação ao placebo. Além deste, foram encontrados mais dois estudos^{18,19}. O primeiro, com seguimento de 28 dias, avaliou a diferença entre as reduções na pontuação da escala IPSS, com alfuzosina *versus* placebo, em 8 dias (desfecho primário) e 28 dias (desfecho secundário). As diferenças obtidas foram de -0,7 e -1,4 ponto, respectivamente, em 8 e 28 dias. O aumento de risco absoluto com alfuzosina para o efeito adverso tontura foi de 5,9% (NND 17) e cefaleia de 1,6% (NND 62). O outro, de 12 semanas, mostrou diferença entre alfuzosina 10 mg e placebo de - 1,9 na escala IPSS. A amostra deste estudo foi calculada para detectar uma diferença de 2,9 pontos na escala.

O alfa-antagonista colocado no mercado mais recentemente, silodosina, foi objeto de estudo de 4 revisões sistemáticas²⁰⁻²³. Todas foram muito semelhantes e incluíram os 3 ensaios clínicos que compararam o medicamento ao placebo, com duração de 12 semanas. O desfecho baseado na escala IPSS mostrou uma redução estatisticamente significativa, embora menor que 3 pontos, com o uso de silodosina em relação ao placebo. Além disso, houve aumento de 21% no risco absoluto para ejaculação retrógrada (NND 5). Os efeitos adversos cefaleia, tontura e diarreia não foram diferentes em relação ao placebo. Não foi encontrado ensaio clínico controlado por placebo posterior à publicação destas revisões.

Deve-se atentar para o fato de que o uso de inibidores da fosfodiesterase está relacionado à maior detecção de cânceres de próstata de alto grau, baseado em estudos como *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)*²⁴ e *REDUCE*²⁵. Levantaram-se questionamentos sobre a segurança desses medicamentos a

longo prazo e, desta forma, tais pacientes devem ser seguidos de forma especialmente cuidadosa, o que pode implicar acréscimo de custos.

Conclusão

Em razão da história natural da HPB/STUI e do forte efeito placebo em seu tratamento, verifica-se que a melhora sintomática pela intervenção, analisada principalmente pelas escalas de sintomas Boyarsky e IPSS/AUA (principal desfecho primário utilizado nos estudos), não alcança significância clínica (redução igual ou maior que 4 pontos na escala IPSS) nos poucos estudos com seguimento longo e controlados por placebo e, provavelmente, beneficiam somente a minoria dos pacientes (necessário cotejar os riscos de danos *versus* os benefícios), visto que o NND mostrou-se semelhante ao NNT ou até menor para alguns desfechos.

Os dados publicados são baseados em análises de eficácia e significância estatística, com pouca ênfase nos efeitos adversos, que, quando analisados de forma pormenorizada, parecem ter importância desproporcional à sua pouca publicidade, mesmo apesar do seguimento curto dos estudos. Os únicos medicamentos avaliados em estudo controlado por placebo com duração maior que dois anos foram a doxazosina e a finasterida. Por se tratar de uma doença crônica, onde a terapia deve perdurar por longos períodos (às vezes, até por toda a vida do indivíduo), há uma lacuna de conhecimento sobre a segurança/eficácia/custo-efetividade do tratamento da HPB/STUI no longo prazo, o que limita sua aplicabilidade. Há falta de estudos com seguimentos maiores, controlados por placebo, especialmente em populações com maior potencial de benefício para a intervenção (próstatas maiores e mais sintomáticos), que incluam outros grupos étnicos (a maioria nos estudos eram homens brancos) e pacientes mais próximos dos atendidos em nossos consultórios ou hospitais: idosos, frequentemente com comorbidades e polimedicados. Pouquíssimos estudos avaliam

qualidade de vida como desfecho primário, dado importante, pois HPB/STUI tem impacto importante neste quesito; todavia, o tratamento também interfere neste item em razão da frequência e tipos de efeitos adversos que ocasiona.

Além do pequeno benefício clínico alcançado com doxazosina, finasterida ou com a combinação de ambos na comparação com placebo, recomenda-se parcimônia na utilização de terapia farmacológica para STUI, incluindo ampla discussão com os pacientes, especialmente com aqueles sob risco elevado de efeitos adversos, considerando-se que:

- oitenta e seis por cento das pessoas com HPB/STUI não apresentam progressão clínica em um seguimento de até 4 anos e meio;
- é preciso pesar a pequena melhora sintomática *versus* os efeitos adversos, cujas diferenças de risco absoluto são semelhantes;
- os estudos com outros fármacos são limitados por ausência de comparação com placebo ou pelo curto seguimento, além de não demonstrarem benefício clínico na redução dos sintomas;
- o tratamento tem impacto limitado na redução de complicações ou da necessidade de cirurgia;
- há escassez de dados sobre a qualidade de vida e sobre possível aumento do risco de câncer de próstata de alto grau com uso de inibidores da fosfodiesterase.

Referências bibliográficas

1. Averbeck MA, Blaya R, Seben RR, *et al.*. Diagnóstico e tratamento da hiperplasia benigna da próstata. Revista da AMRIGS. out-dez 2010; 54(4): 471-7.
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, *et al.* Campbell - Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007
3. Cunningham GR, Kadmon D. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. Up to Date. 2015.
4. Minipress®: cloridrato de prazosina. José Cláudio Bumerad. Pfizer. disponível em: <<http://www.pfizer.com.br/arquivo.Pdf/Minipress.pdf>> Acesso em: 17 dez 2013.
5. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol. 1991; 44(11):1271-8.
6. 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. NEJM. 2003; 349(25): 2387-98. Epub 2003/12/19.
7. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, *et al.* The American Urological Association's symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. 1992;148(5):1549-57.
8. Kirby RS, Roehrborn C, 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 (PRE-DICT) trial. Urology. 2003; 61(1):119-26. Epub 2003/02/01.
9. Tacklind J, Fink HA, MacDonald R, *et al.* Finasteride for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 7, Art. No. CD006015. DOI: 10.1002/14651858.CD006015.pub10
10. MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. BJU Int. 2004; 94(9):1263-70. Epub 2004/12/22.
11. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, *et al.* Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? J Urol. nov 1995; 154(5): 1770-4.
12. Roehrborn CG, Praisner A, Kirby R, *et al.* A double-blind placebo-controlled study evaluating the onset of action of doxazosin gastrointestinal therapeutic system in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European urology. 2005; 48(3): 445-52; discussion 52. Epub 2005/07/16.
13. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 7, Art. No. CD002081. DOI: 10.1002/14651858.CD002081.pub1
14. Ren R, Kou M, Lan X. Efficacy and safety of tamsulosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta analysis. Chin Med J. 2010; 123(2): 234-38.
15. Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, *et al.* Terazosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 7, Art. No. CD003851. DOI: 10.1002/14651858.CD003851.pub4.
16. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. Urology. 2005; 66(4): 780-8.

17. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int.* 2006; 97(4): 734-41. Epub 2006/03/16.
18. Resnick MI, Roehrborn CG. Rapid onset of action with alfuzosin 10 mg once daily in men with benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10(2): 155-9. Epub 2007/01/09.
19. Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2005; 95(7): 1006-12. Epub 2005/04/21.
20. Cui Y, Zong H, Zhang Y. The efficacy and safety of silodosin in treating BPH: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44: 1601-9. Epub 2012/08/24.
21. Ding H, Du W, Hou ZZ, *et al.* Silodosin is effective for treatment of LUTS in men with BPH: a systematic review. *Asian J Androl.* 2013; 15: 121-8. Epub 2012/12/10.
22. Wu YJ, Dong Q, Liu LR, *et al.* A meta-analysis of efficacy and safety of the new α 1a-adrenoreceptor-selective antagonist silodosin for treating lower urinary tract symptoms associates with BPH. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2013; 16: 78-83. 2012/09/18
23. Novara G, Tubaro A, Sanseverino R, *et al.* Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement. *World J Urol.* 2013; 31: 997-1008. Epub 2012/09/28.
24. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, *et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *NEJM.* 2003; 349(3): 215-24.
25. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, *et al.* Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *NEJM.* 2010; 362(13): 1192-202.