

ÍNDICE

RESUMO	2
ABSTRACT	3
LISTA DE ABREVIATURAS	4
INTRODUÇÃO	6
OBJECTIVOS	9
MÉTODOS.....	9
DISCUSSÃO.....	10
1-Fisiopatologia da HBP	10
2-Atitude expectante.....	13
3-Antagonistas dos Receptores adrenérgicos alfa (a-ARAs)	15
4-Inibidores da alfa 5-reductase	21
5-Terapêutica Combinada.....	25
6-Anticolinérgicos	32
7-Fitoterapia.....	42
CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

RESUMO

A Hipertrofia Benigna da Próstata (HBP) caracteriza-se por um processo histológico proliferativo dos elementos celulares da próstata, aumento volumétrico da próstata e disfunção miccional.

Segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, a esperança média de vida em Portugal tem aumentado o que alicerçado no facto desta patologia ser mais prevalente a partir dos 50 anos atesta a importância do seu estudo. Actualmente, existem várias opções terapêuticas sendo a médica cada vez mais usada com recurso a diversas classes de fármacos.

Com o objectivo de explicitar as inúmeras terapias médicas existentes, o seu modo de acção e respectivas vantagens e desvantagens, procede-se á revisão sistemática da literatura científica disponível.

Assim, destacam-se os antagonistas/bloqueadores dos receptores adrenérgicos alfa, inibidores da 5 alfa-reductase, anti-colinérgicos, agentes fitoterápicos e inibidores da fosfodiesterase tipo 5.

O uso cada vez mais frequente de uma modalidade terapêutica mais particularizada e eficaz para cada caso permitirá obter melhores resultados reflectidos numa redução das morbidades e numa considerável melhoria da qualidade de vida.

Palavras – Chave: Hipertrofia Benigna da Próstata; Antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos alfa-1; Inibidores da 5 alfa-reductase; Terapêutica combinada; Anti-colinérgicos; Agentes fitoterápicos; Inibidores da fosfodiesterase tipo 5

ABSTRACT

The Benign Prostatic Hypertrophy is characterized by a histological proliferative process of cellular elements of the prostate, volumetric increase of the prostate and urinary dysfunction.

According to data from the National Statistics Institute, the average life expectancy in Portugal has increased joint to the fact that this disease is most prevalent from 50 years attests the importance of its study. Currently, there are several treatment options being the medical one increasingly used with the application of many drug classes.

In order to explain the numerous existing medical therapies, their mode of action and their advantages and disadvantages, it proceeds a systematically review of the available scientific literature.

Thus, there is antagonists/blockers alpha adrenergic receptors, inhibitors of 5 alpha-reductase inhibitor, anti-cholinergic agents, phytotherapeutic agents and phosphodiesterase type 5 inhibitors.

The increasingly common use of a more individualized and effective treatment modality for each case will yield best results reflected in a reduction of morbidities and considerable improvement of quality of life.

Keywords: Benign Prostatic hypertrophy; Antagonists alpha-1 adrenergic receptors; 5 alpha-reductase inhibitors; Combination therapy, Anti-cholinergic, Phytotherapeutic agents, Phosphodiesterase type 5 inhibitors

LISTA DE ABREVIATURAS

HBP - Hipertrofia Benigna da Próstata

LUTS - Sintomas do tracto urinário inferior

α 1-ARAs - Antagonistas dos receptores adrenérgicos alfa-1

ARs - Receptores adrenérgicos

DHT - Dihidrotestorona

ALTESS - Estudo sobre a segurança e eficácia da Alfuzosina a longo termo

5 ARI - Inibidor da 5 alfa-reductase

RUA - Retenção Urinária Aguda

OAB - Bexiga Hiperactiva

BOO - Obstrução directa da saída da bexiga

AUA - Associação Americana de Urologia

PSA - Antígeno Especifico da Próstata

IPSS - Score Internacional Sintomático da Próstata

Q_{máx} - Taxa de fluxo máximo

DO - Hiperactividade do detrusor

PVR - Volume de urina residual

ER - Liberação prolongada

UUI - Incontinência urinaria de urgência

QoL - Qualidade de vida

PPBC - Percepção do paciente sobre a condição da bexiga

UPS - Score de percepção de urgência

OABSS - Score de Sintoma de Bexiga Hiperativa

PDE5 - Fosfodiesterase tipo 5

INTRODUÇÃO

A esperança média de vida têm vindo a aumentar ao longo do tempo. Este aumento na duração média da vida das pessoas tem sido mais evidente nos últimos decénios. De acordo com os últimos dados divulgados pelo Instituto Nacional de Estatística sobre a mortalidade no período 2009/2011, o valor da esperança média de vida à nascença foi estimado em 79,45 anos para ambos os sexos, sendo de 76,43 para os homens e de 82,30 para as mulheres. A esperança média de vida aos 65 anos também subiu ligeiramente ao passar de 18,47 para 18,62 anos, no período em análise. Nos homens, o valor é de 16,81, sendo de 20,07 para as mulheres [1].

Para o aumento da esperança média de vida contribuíram, não só factores sócio económicos que contendem, nomeadamente, com a melhoria das condições de trabalho, com a melhoria das condições da habitação e com o alargamento dos sistemas de protecção social, mas também factores atinentes à melhoria da assistência médica, medicamentosa e hospitalar, à melhoria na alimentação e à ampliação de conhecimentos sobre a importância da higiene e das condições sanitárias.

O cotejo dos elementos enunciados revela que o número de idosos aumentou imenso, tornando o envelhecimento da população uma realidade. Com o avançar da idade, o organismo vai perdendo a sua vitalidade e tem menos força para combater as doenças.

Neste contexto, julgo de inquestionável actualidade e importância o estudo cujo objecto respeita à Hipertrofia Benigna da Próstata (HBP).

Na verdade, a prevalência da HBP aumenta com o envelhecimento, determinando a afectação, a nível nacional, de aproximadamente 50% dos homens em torno dos 60 anos de idade e 80% da população masculina aos 80 anos. Estima-se que 50% dos homens com idade

superior a 50 anos apresentarão sintomatologia relacionada com a HBP. Destes, 20% a 30% evidenciarão obstrução ao fluxo urinário e irão necessitar de tratamento cirúrgico [2].

A norma da Direcção Geral de Saúde, com o n.º 048/2011, datada de 26 de Dezembro de 2011, emitida ao abrigo da alínea c) do n.º 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar n.º 66/2007, de 29 de Maio, na redacção dada pelo Decreto Regulamentar n.º 21/2008, de 2 de Dezembro, subordinada à abordagem da Terapêutica Farmacológica da Hipertrofia Benigna da Próstata, reconhecendo a actualidade e importância do estudo da HBP faz constar do seu conteúdo que “A prevalência de sintomas do aparelho urinário inferiores a graves aumenta com a idade, atingindo cerca de 50% dos homens com 80 anos de idade. A presença de LUTS de grau moderado a grave está associada ao desenvolvimento de episódios de retenção urinária aguda, como sintoma de progressão de hipertrofia benigna da próstata, aumentando a sua prevalência de 6,8 episódios por 1000 doentes/ano, numa avaliação feita na população em geral, para 34,7 episódios ano, nos homens com 70 ou mais anos, que tenham queixas de LUTS moderada a grave. Os LUTS têm um enorme impacto na qualidade de vida, sendo uma das grandes causas da procura de cuidados médicos pelo homem adulto. O tratamento foca-se no alívio dos sintomas, em impedir a progressão da doença causal e prevenir as complicações. Com o aumento da esperança de vida e consequente envelhecimento da população, haverá um incremento na procura de cuidados médicos, associados aos LUTS” [3].

Nos Estados Unidos da América, a HBP tem também um impacto substancial na saúde pública. Estima-se que no ano de 2000, cerca de 4,5 milhões de visitas ao médico redundaram num diagnóstico primário da HBP, sendo que em mais de 8 milhões de visitas ao médico a HPB surgiu como um dos diagnósticos possíveis. A HBP afecta 75% dos homens norte-americanos com idades entre 60-69 anos, resultando em cerca de 38 milhões de horas de

produtividade perdida, as quais, com base em dados de 1999, determinaram gastos superiores a 4 bilhões de dólares em tratamentos por ano. De igual modo, de acordo com um estudo prospectivo de avaliação dos residentes do sexo masculino numa dada comunidade, a prevalência de sintomas urinários sugestivos de HBP foi de 70% na faixa etária dos 80 anos ou mais [4,5].

O conceito de hipertrofia ou hiperplasia benigna da próstata (HBP) encerra três pressupostos: o processo histológico proliferativo dos elementos celulares da próstata, o aumento volumétrico da próstata e a disfunção miccional resultante do aumento da próstata e da obstrução infravesical [6].

Em termos clínicos caracteriza-se, por sintomas de esvaziamento (obstrutivos): hesitação inicial, jacto fino, fraco, gotejante, interrompido e a sensação de bexiga mal esvaziada, bem como, por sintomas de armazenamento (irritativos): urgência e urgíntinência, polaquiúria diurna e nocturna e noctúria.

O tratamento desta patologia tem como objectivo: reduzir os respectivos sintomas, melhorar a qualidade de vida do doente, diminuir a obstrução uretral e o resíduo, reverter a retenção urinária e prevenir a progressão da doença.

A escolha da modalidade terapêutica a adoptar dependerá da sintomatologia de cada doente, tamanho da sua próstata e valor de PSA, existindo várias opções, ao passar, desde logo, por uma espera vigilante ao tratamento farmacológico e cirúrgico. No que concerne à vertente farmacológica, destacam-se os bloqueadores alfa-adrenérgicos, inibidores 5 alfa-reductase, anti-colinérgicos, fitoterapia e inibidores da fosfodiesterase tipo 5.

OBJECTIVOS

O objectivo deste trabalho consiste em levar a cabo uma revisão das várias terapêuticas médicas, actualmente usadas na Hipertrofia Benigna da Próstata, com consequente análise das vantagens e desvantagens de cada uma, bem como, proceder a um estudo comparativo entre as diversas opções de tratamento.

MÉTODOS

O método utilizado para a elaboração deste estudo consistiu no escrutínio e revisão sistemática da literatura médica sobre o tema durante o período compreendido entre 2007 e 2012, incluindo artigos de língua portuguesa e inglesa. A pesquisa fez-se com recurso à base de dados Pubmed, da U.S. National Library of Medicine, tendo sido seleccionado os artigos enumerados na bibliografia devido á sua relevância científica. Além disso, as revisões sobre o tema e as listas de referências de todos os artigos considerados relevantes foram também consultadas e revistas.

DISCUSSÃO

1-Fisiopatologia da HBP

A HBP é um diagnóstico histológico que se refere a uma proliferação da musculatura lisa e das células epiteliais da próstata no interior da zona de transição [7, 8].

O alargamento da glândula conduz às manifestações da patologia em razão de duas vias, quais sejam, a componente estática através da obstrução directa da saída da bexiga (BOO) a partir do aumento do tecido, e a componente dinâmica pelo ligeiro aumento do tónus muscular e da resistência dentro da glândula alargada.

A manifestação mais frequente desta doença é o conjunto de sintomas descritos como Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS). Estes são entendidos como qualquer combinação de sintomas urinários, incluindo os de esvaziamento/obstrutivos (hesitação inicial, jacto fino, fraco, gotejante, interrompido e a sensação de bexiga mal esvaziada) e sintomas de armazenamento/irritativos (urgência e urgíntinência, polaquiúria diurna e nocturna e noctúria).

Anotamos no que respeita aos sintomas de esvaziamento/obstrutivos que estes são (mas sem ser patognomónico) comumente atribuídos à existência de BOO.

Por outro lado, uma BOO prolongada e a hiperdistensão da bexiga podem causar alterações fibróticas da parede da bexiga determinando mudanças na função do músculo detrusor da bexiga, julgando-se que a instabilidade do músculo é também um contribuinte para os sintomas de armazenamento [9].

Em casos menos comuns a HBP tem sido associado a outras co-morbilidades, incluindo retenção urinária aguda (RUA), insuficiência renal, desenvolvimento de cálculos na bexiga, incontinência urinária, e infecções recorrentes do trato urinário [10].

A avaliação inicial da HBP inclui:

- História clínica - pode revelar outras causas para LUTS como outras condições médicas, medicamentos ou factores decorrentes do estilo de vida;
- Toque rectal - permite determinar mobilidade, superfície, grau de elasticidade ou dureza, nódulos suspeitos e volume aproximado da próstata;
- PSA sérico;
- Sumária de urina tipo II;
- Pontuação da escala IPSS (International Prostatic Symptom Score) e QoL (Qualidade de Vida), (apresentada na tabela 1);
- Urofluxometria - avalia, sob a forma gráfica e parametrizada, o fluxo urinário, a qual, associada à ecografia vesical após fluxo, é possível determinar o resíduo pós-miccional. O parâmetro mais importante é o fluxo máximo ($Q_{\text{máx}}$), a saber:

 $Q_{\text{máx}} < 10 \text{ ml/s}$: provavelmente obstruído;

 $Q_{\text{máx}} = 10 - 15 \text{ ml/s}$: duvidoso;

 $Q_{\text{máx}} > 15 \text{ ml/s}$: provavelmente não obstruído.
- Ecografia vesicoprostática suprapúbica para estimativa do volume prostático e resíduo pós-miccional e identificação de complicações a nível vesical, como divertículos, cálculos ou bexiga trabeculada (“de esforço”) [3].

Tabela 1- Questionários IPSS e QoL[3]

	Nenhuma Vez	Menos de 1 vez em cada 5	Menos de metade das vezes	Metade das vezes	Mais que metade das vezes	Quase sempre
1-No último mês, quantas vezes, em média, você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga, depois de terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5
2-No último mês, quantas vezes, em média, você teve que urinar de novo menos de 2 horas depois de terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5
3- No último mês, quantas vezes, em média, você notou que parava e recomeçava várias vezes quando urinava?	0	1	2	3	4	5
4- No último mês, quantas vezes, em média, você notou que foi difícil conter a vontade de urinar?	0	1	2	3	4	5
5- No último mês, quantas vezes, em média, você notou que o jacto urinário estava fraco?	0	1	2	3	4	5
6- No último mês, quantas vezes, em média, você teve que fazer força para começar a urinar?	0	1	2	3	4	5
	Nenhuma vez	1 vez	2 vezes	3 vezes	4 vezes	5 vezes ou mais
7- No último mês, quantas vezes, em média, você teve que se levantar em cada noite para urinar?	0	1	2	3	4	5

O IPSS é quantificado em três níveis de pontuação:

- i. 0 – 7, como sintomas leves;
- ii. 8 -19, como sintomas moderados;
- iii. 19 – 35, como sintomas severos.

	Ótimo	Muito Bem	Satisfeito	Mais ou Menos	Insatisfeito	Mal	Péssimo
Se você tivesse que passar o resto da vida urinando como está agora, como é que você se sentiria?							

2-Atitude expectante

Numa primeira abordagem ao doente, o médico analisa toda a sua sintomatologia, bem como, as suas consequências na qualidade de vida, servindo-se de questionários cientificamente comprovados.

Assim, conforme consignado anteriormente (**1. Fisiopatologia da HBP**), o médico utiliza o IPSS e a QoL.

Segundo a norma da Direcção Geral de Saúde, datada de 26 de Dezembro de 2011, com o nº. 048/2011 “Na hipertrofia benigna da próstata (HBP) pouco sintomática ou moderadamente sintomática, antes de se iniciar o tratamento farmacológico, deve propor-se ao doente as seguintes alterações de estilo de vida, com registo no processo clínico (*Nível de evidência A, Grau de recomendação Ib*):

- a) redução da ingestão de líquidos de modo a prevenir a urgência miccional em ocasiões específicas inconvenientes, como sejam, durante o período da noite, presença em eventos públicos, sem prejuízo de manter, no entanto, a recomendação de ingestão de 1,5 litros de líquidos por dia;
- b) redução ou eliminação da ingestão de café e álcool, uma vez que possuem efeito diurético e irritante vesical;
- c) efectuar a micção com técnicas de relaxamento perineal;
- d) efectuar a micção em 2 tempos;
- e) espremer a uretra no final da micção para evitar o gotejo terminal;
- f) realizar treino vesical, no sentido de adiar a micção até obter um volume miccional de 300-400 cc;
- g) técnicas de distracção nos episódios de urgência [3].”

Ao propor-se ao doente as alterações de estilo de vida descritas, o médico opta por uma atitude expectante e vigilante, sem descurar a educação para a saúde, enquanto vertente crucial na medicina actual.

No intervalo temporal da acção desta atitude terapêutica, o médico poderá realizar uma avaliação de risco de evolução sintomática e diagnóstico diferencial com outras patologias urológicas, como sejam, a disfunção erétil e o carcinoma prostático.

Segundo Roehrborn CG et al., “Trata-se de uma opção fundamentada pela melhoria sintomática detectada em estudos observacionais ou ramos placebo de estudos randomizados, em alguns casos com benefício na ordem de 42-45%” [11].

3-Antagonistas dos Receptores adrenérgicos alfa (a-ARAs)

O aparecimento da patologia HBP, como referenciado supra, e aqui reiteramos, está reconhecidamente associado a duas componentes, a estática (através da obstrução directa da saída da bexiga) e a dinâmica (devido a um aumento ligeiro do tónus muscular e da resistência dentro da próstata).

Está comprovado cientificamente que os nervos simpáticos noradrenérgicos têm efeito na contracção do músculo liso prostático [12]. A próstata apresenta um número bastante significativo de receptores adrenérgicos alfa-1 e alfa-2 (ARs) [13-16], sendo 98% dos receptores alfa-1 adrenérgicos estão associados com os elementos estromais da próstata tendo, assim, grande influência no tónus do músculo liso da próstata [15].

Estes receptores desempenham papel determinante na fisiopatologia da HBP porquanto a sua activação desencadeia o aumento no tónus do músculo liso da próstata com constrição uretral e comprometimento do fluxo urinário.

Além disto, está também demonstrado que os ARs medeiam os sintomas da HBP através da sua activação dentro do sistema nervoso central (SNC) e bexiga [17, 18].

Os dois subtipos básicos dos receptores adrenérgicos (alfa-1 e alfa-2) estão distribuídos, por todo o corpo humano, não sendo exclusivos para a próstata.

Por regra, os receptores alfa-2 estão localizados pré-sinápticamente e regulam a libertação de norepinefrina através de um mecanismo de feedback negativo. Se estimulados, um resultado esperado é o relaxamento do músculo liso.

Por outro lado, os receptores alfa-1 são os receptores pós-sinápticos que afectam a resposta para a libertação do neurotransmissor. Vários subtipos dos adrenoreceptores alfa-1 foram identificados e classificados em três grupos: Alfa-1A, Alfa-1B, e Alfa-1D [19-21].

Os receptores adrenérgicos Alfa-1A e Alfa-1B têm sido identificados dentro da próstata, sendo que os primeiros são expressos predominantemente pelas células estromais do músculo liso, enquanto que os segundos, estão localizados predominantemente no músculo liso das artérias e veias, incluindo a microvasculatura contida dentro da próstata [19].

Por seu turno, os receptores adrenérgicos Alfa-1D estão localizados principalmente no corpo e cúpula da bexiga e também na medula espinal, onde se presume que desempenham um papel na modulação simpática da actividade parassimpática [22].

Os antagonistas dos receptores adrenérgicos alfa-1 (α_1 -ARAs) são reconhecidos como primeira linha para o tratamento farmacológico de LUTS secundários à HBP.

Actualmente, são comercializados os seguintes fármacos: alfuzosina, doxazosina, tansulosina, terazosina, prazosina, fenoxibenzamina, silodosina.

Segundo a Tabela 2 estes agentes, embora com perfil similar, divergem ligeiramente no que respeita a eventos adversos.

Tabela 2 - Efeitos adversos dos antagonistas alfa-adrenérgicos [23-25]

Efeito	Fenoxibenzamina (%)	Prazosina (%)	Terazosina (%)	Doxazosina (%)	Tansulosina (%)	Alfuzosina (%)	Silodosina (%)
Hipotensão	15-20	10-15	2-8	1-2	<1	<1	<1
Tonturas	10-14	15-17	7-14	10-15	15	6-9	5
Cefaleias	4-15	13-15	4-10	9-10	19	8-14	NR
Disfunção Sexual	5-8	NR	2-7	NR	8	1-2	22
Fadiga	10-15	10	4-8	1-2	8	1-7	NR
Síncope	NR	NR	<1	<1	<1	<1	NR
Congestão Nasal	8	NR	2	NR	13	5-6	NR
NR – Não Reportado							

De entre os Antagonistas dos Receptores Adrenérgicos alfa-1 (α_1 -ARAs) merecem apreciação, mais detalhada, os seguintes fármacos: alfuzosina, doxazosina, tansulosina e terazosina, na medida em que somente estes agentes, em confrontos com os demais, exibem uma melhor relação eficácia/efeitos adversos, sustentada, quer em estudos científicos, quer no uso clínico, de tal sorte que, nomeadamente, a fenoxibenzamina está a cair em desuso em razão dos reconhecidos efeitos adversos e, sobre a silodosina, ainda não há suficientes estudos a comprovar a respectiva eficácia [26-28].

A terazosina, apesar de ser um fármaco selectivo para o receptor alfa-1, não revela nenhuma especificidade preferencial para qualquer um dos quatro subtipos deste receptor [29].

O Hytrin Community Assessment Trial foi um estudo que englobou 2084 homens, com idade igual ou superior a 55 anos, com sintomas urinários, moderados a severos, tendo sido randomizados para receber tratamento com terazosina ou placebo. Deste ensaio resultou que a terazosina foi significativamente superior em relação ao placebo em todas as medições de eficácia. No que respeita ao IPSS, o grupo da terazosina, melhorou cerca de 37,8 % em comparação com 18,4 % no grupo placebo. A alteração média no Q_{máx} foi 2,2 ml/s para a terazosina, comparado com 0,8 ml/s no placebo. O ensaio registou ainda que a falha no tratamento ocorreu em aproximadamente 11 % no grupo a tomar terazosina em comparação com aproximadamente 25 % no grupo placebo. A terazosina é, assim, um tratamento médico eficaz na redução dos LUTS e melhoria na qualidade de vida [25].

Devido ao facto da terazosina ser um antagonista alfa 1 selectivo com um tempo de semi-vida longo, tal facto permite apenas uma toma diária.

Ensaio clínicos realizados com a doxazosina, em homens com HBP sintomático, demonstraram um aumento de Q_{máx} de 23 % para 28 % e diminuição dos scores de sintomas de 16,4 % contra 9,8 % nos grupos placebo. [25, 30] Foi evidenciado que a resposta à Doxazosina, bem como, a presença de efeitos adversos, é dose dependente. Para reduzir o aparecimento de efeitos adversos está aconselhado iniciar a terapêutica com Doxazosina na dose de 1 mg por dia e, dependendo da resposta à terapia e tolerabilidade, a dosagem poderá aumentar até 8 mg por dia.

Conclui-se que a doxazosina é um fármaco eficaz no tratamento da HBP sintomática tal como a terazosina na redução dos sintomas e melhoria nas taxas de fluxo urinário [30-32].

O Estudo sobre a segurança e eficácia da alfuzosina a longo termo (ALTESS) é, na actualidade, um estudo de referência na análise do efeito do fármaco Alfuzosina [33].

Este ensaio contemplou mais de 1.500 homens, escolhidos aleatoriamente para tomarem placebo ou receberem um tratamento com 10 mg de alfuzosina, com toma diária, sendo a análise da progressão realizada após 2 anos de tratamento. A taxa de evolução clínica da patologia, para o grupo tratado com alfuzosina foi significativamente reduzida de 22,1 % para 16,3 %, quando comparado com placebo, incluindo uma redução na deterioração sintomática (≥ 4 pontos IPSS) de 16,8 % para 11,7 %.

O presente estudo, à semelhança de muitos outros, permitindo uma visão sobre a história natural da doença em causa, possibilita evidenciar que o facto mais comum da progressão da patologia é a deterioração sintomática. A necessidade de cirurgia relacionada com HBP foi reduzida de 6,5 %, com placebo, para 5,1 % com alfuzosina ($p = 0,18$), contudo, o risco global de desenvolvimento de RUA não foi afectado pela alfuzosina (2,1 % vs 1,8 % com o placebo).

Apenas recentemente através do ALTESS foi fornecida a primeira evidência substancial de que a alfuzosina pode afectar a história natural da HBP como definido pela evolução clínica, que consiste predominantemente na deterioração sintomática.

Antes deste estudo, foi pensado que o acréscimo de um tratamento adicional, complementar ao bloqueio adrenérgico, era necessário para alterar a história natural e progressão da HBP sintomática, particularmente para aqueles homens com próstatas de grandes volumes. Deve, contudo, ser lembrado que o estudo ALTESS é um estudo

relativamente recente e os resultados a longo prazo são esperados para confirmar a longo prazo os efeitos de alfuzosina na progressão da HBP.

Previamente ao estudo ALTESS, a principal sustentação para o uso clínico da alfuzosina resultou de um ensaio realizado com homens portadores de RUA sem uso de cateter. O estudo “Alfuzosin for Acute Urinary Retention” realizado por McNeill analisou 360 homens com o primeiro episódio de RUA espontânea, randomizados para placebo ou 10 mg de alfuzosina, uma vez por dia. Um ensaio bem sucedido sem cateter foi registado em 61,9 % dos homens que receberam alfuzosina contra 47,9 % que receberam placebo ($p = 0,012$) [34].

Numa segunda fase do estudo, reportando o efeito do tratamento contínuo do mesmo grupo ao longo de um período de 6 meses, o tratamento com alfuzosina resultou numa redução de cirurgia relacionada com HBP de 24,1 % para 17,1 % [35]. McNeill constatou um aumento do risco de falha do ensaio sem cateter, na presença de um volume residual superior a 1 L e idade superior a 65 anos. De realçar também que nenhum outro bloqueador alfa mostrou eficácia na RUA [23, 36].

Em ambos os enunciados estudos, apenas um número reduzido de doentes referiram efeitos adversos, sendo que a incidência global de descontinuação do tratamento, devido a efeitos colaterais, foi baixa e muito comparável à do placebo.

Ao contrário dos agentes derivados de quinazolina descrito acima, como alfa-1 não subselectivos, a tansulosina foi desenvolvida e continua a ser o único adrenoreceptor antagonista Alfa-1 selectivo actualmente disponível [37, 38]. Desde que a tansulosina chegou ao mercado europeu em 1995, vários estudos, incluindo meta-análises têm mostrado eficácia em termos de melhoria de sintomas e parâmetros urodinâmicos, incluindo aumento do fluxo

[39, 40]. A ejaculação anormal continua a ser o único efeito colateral consistente deste fármaco.

A realização de estudos permitiu comprovar que a tansulosina fornece uma melhoria sintomática, com notória celeridade, e uma evolução positiva na taxa de fluxo urinário [41]. Ensaio clínico precoce indicam que a tansulosina contribui para aumentar a Q_{max} para valores próximos de 1.5 ml/s e diminuir IPSS em mais de 35 %.

Estudos a longo prazo (mais de 60 semanas), realizados com o objectivo de examinar os efeitos da tansulosina, demonstraram que os respectivos benefícios mantêm-se ao longo do tempo o que pode ser calculado através das taxas de fluxo urinário máximo e scores sintomáticos [42]. Registou-se que o efeito colateral mais comum da tansulosina é a tontura (5%) e a ejaculação retrógrada (8%).

Estudos clínicos também demonstraram que a tansulosina pode ser administrada juntamente com antihipertensores, como nifedipina, enalapril e atenolol, sem que daí resulte qualquer aumento do risco, nomeadamente, de hipotensão ou episódios de síncope [43, 44]. A tansulosina é, assim, um fármaco seguro e eficaz no tratamento da HBP, sendo comprovadamente o antagonista com menos efeitos adversos cardiovasculares documentados [23, 24].

4-Inibidores da alfa 5-reductase

Actualmente, ainda não existe cabal explicação para os mecanismos e vias moleculares que estão na génese do desenvolvimento histológico da HBP. Todavia, conforme decorre de alguns estudos, e é aceite na comunidade científica, esta patologia é um processo multifactorial envolvendo interacções entre as células prostáticas, o sistema endócrino, a entrada neural, hereditariedade e influências ambientais [45].

Pese embora estejamos confrontados com a falta de informação detalhada sobre os processos que conduzem ao aparecimento da HBP, está plenamente demonstrado e adquirido o papel fundamental das hormonas masculinas testosterona e dihidrotestosterona (DHT).

A DHT forma-se a partir de testosterona (androgénio primário circulante) através da acção da 5 alfa-reductase que é responsável por esta conversão dentro da próstata. De seguida, este complexo actua no núcleo, modificando a expressão dos genes. Assim sendo, é óbvia a importância destas hormonas para o desenvolvimento normal e crescimento da glândula prostática, contudo, estão também sobejamente reconhecidos os seus efeitos na hiperplasia excessiva da próstata [46], com particular contribuição para a componente estática da HBP.

Existe no mercado dois fármacos inibidores da 5 alfa-reductase, quais sejam, a finasterida e dutasterida. O respectivo mecanismo de acção baseia-se na inibição da mencionada enzima, suprimindo a produção de DHT, inibindo, deste modo, o crescimento da próstata. Esta inibição da produção de DHT está, pois, relacionada com uma diminuição do volume da próstata sendo que a redução máxima é atingida após 6 meses desde o início da terapêutica [47].

A Finasterida teve a sua descrição inicial em 1986 como um fármaco capaz de diminuir os níveis de DHT na próstata dos cães. Desde então, e alicerçado em vários ensaios clínicos, tornou-se num inibidor da 5 alfa-reductase muito usado na prática clínica [48, 49].

Um dos estudos mais importantes no desenvolvimento da finasterida, enquanto fármaco usado comumente na HBP foi o MTOPS (publicado em 2003), em razão da sua minuciosa investigação e duração do follow up [50]. Este estudo multicêntrico, analisou uma série de > 3000 homens randomizados para a toma de placebo, ou doxazosina ou finasterida, em monoterapias, ou uma combinação de ambos. Estes foram examinados para a progressão

da doença, definida como uma quantificável deterioração sintomática (> 4 no American Urological Association Symptom Index), RUA, incontinência, insuficiência renal ou desenvolvimento de infecções recorrentes, com uma média 4,5 anos de período de observação.

O ensaio clínico em apreço reportou uma maior redução nas taxas de progressão da doença ou da necessidade de tratamento invasivo com a terapêutica combinada em relação com qualquer um dos fármacos em monoterapia. A doxazosina por si só não tinha grandes benefícios face ao placebo na progressão da HBP, contudo, foi notória a sua acção na melhoria sintomática e na melhoria das taxas de fluxo urinário. Uma análise secundária, previamente definida, demonstrou que os resultados mais satisfatórios da terapêutica combinada foram alcançados em homens com volume da próstata $> 40\text{cm}^3$ ou PSA $> 4\text{ ng/ml}$, ambos indicativos de homens com próstatas de grande volume. Os apurados resultados constituíram um dos alicerces para o actual uso clínico de terapêuticas combinadas no tratamento de HBP.

Este estudo é também deveras importante porque ao contrário dos estudos mais remotos, mas também de relevância a não desprezar, como o PLESS relatado por McConnell, e o Proscar Worldwide Efficacy and Safety Study Group estruturado por Marberger, analisou a acção da finasterida em comparação com $\alpha 1$ -ARAs e com a sua terapêutica combinada [51, 52], enquanto que estes compararam apenas directamente com o placebo, e com uma duração de ensaio mais curta [53-55].

Além dos efeitos já mencionados relativos a este fármaco foi reportado em vários estudos randomizados, embora ainda escassos, o benefício do uso da finasterida no tratamento da hematúria relacionada com HBP [56]. O efeito mencionado sobre a vascularização da próstata pensa-se ser mediada por factores de crescimento vasculares [57], e, fazendo uma

extrapolação deste efeito, podemos adiantar que tem sido demonstrado um benefício para os doentes submetidos a prostatectomia transuretral, na medida em que reduz a perda de sangue intraoperatória [58].

O papel desempenhado pela finasterida no que à prevenção do cancro da próstata respeita ainda carece de maior investigação. Tomando como exemplo o Prostate Cancer Prevention Trial, o qual envolveu mais de 18.000 homens com follow-up de 7 anos, constatou-se que a incidência de cancro de próstata foi reduzida, havendo, no entanto, um aumento da incidência de cancros da próstata de elevado grau no grupo tratado com finasterida [59].

A dutasterida sendo um inibidor combinado do tipo I e II da 5-alfa reductase surge como uma alternativa válida à inibição selectiva do tipo II da 5-alfa reductase fornecida pela finasterida. Neste particular, merece referência que o tipo I dos inibidores é codificado por genes localizados no cromossoma 5, e a sua distribuição, além da próstata está também no fígado, pele e outros órgãos, enquanto que o tipo II dos inibidores é codificado no cromossoma 2 e, encontra-se, quase exclusivamente, no tecido da próstata [60].

A inibição selectiva do tipo II da 5 alfa-redutase pela finasterida não consegue diminuir os níveis circulantes de DHT abaixo de 20-40% do normal [61].

Por seu turno a dutasterida evidenciou, em estudos in vitro e ensaios séricos in vivo de DHT um aumento considerável da potência inibitória em comparação com os seus antecessores [62]. Segundo Roehrborn et al, numa análise de 4 anos, que compreendeu uma primeira fase de 2 anos randomizada, duplamente cega controlado com placebo, seguida por uma extensão de 2 anos completada por > 2000 pacientes, foram reveladas consideráveis e sustentadas melhorias nos LUTS atribuídos a HBP, com dutasterida, em monoterapia [18].

Além disso, este fármaco tem sido associado a uma significativa diminuição do volume da próstata (~ 50%) aumento do Q_{máx} (~30%), diminuição do risco de RUA e diminuição do risco de necessidade de cirurgia relacionada com HBP em comparação com o placebo. Estes resultados fornecem evidências, como no caso da finasterida, que a dutasterida é útil na alteração do curso normal da doença [18].

Os efeitos adversos da utilização destes dois inibidores da 5 alfa-reductase são pouco frequentes, conforme resulta do cotejo da Tabela 3.

Tabela 3 - Efeitos adversos dos inibidores da 5 alfa-reductase [51]

Efeito	Finasterida (%)	Dutasterida (%)
Impotência	5.1	0.8-4.7
Perda de libido	2.6	0.3-3.0
Distúrbio ejaculatório	1.7	0.1-1.4
Ginecomastia	1.8	0.6-1.1

5- Terapêutica Combinada

Segundo Roehrborn CG et al., “Nos últimos 15 anos, vários estudos têm demonstrado a eficácia e segurança da terapêutica farmacológica combinada para HBP. Estes medicamentos têm demonstrado melhorar os sintomas, melhorar a qualidade de vida e evitar a progressão para eventos adversos clínicos [63].

Hoje em dia, uma das terapêuticas combinadas de que retemos maior conhecimento científico, fundamentada em variados estudos clínicos randomizados, respeita à associação entre a1-ARAs e o inibidor da 5 alfa-redutase [64, 65].

O princípio que subjaz à eficácia desta terapia combinada é linearmente apreendida no âmbito da explicação já consignada aquando da análise da fisiopatologia da HBP.

Sem prejuízo de me repetir, podemos adiantar que na HBP uma desregulada proliferação celular leva ao aumento do tónus do músculo liso do estroma e do volume prostático, sendo que estas consequências conduzem a uma compressão física da uretra e obstrução mecânica da saída da bexiga. Assim sendo, aquela terapêutica médica combinada tanto actua na componente muscular lisa (dinâmica), como na componente mecânica (estática).

Na componente dinâmica, tendo em conta que o colo da bexiga e a próstata são densamente inervadas por α 1-ARs (na maioria α -1A) os 1-ARAs são eficazes no bloqueio destes receptores, permitindo o relaxe do tecido do músculo liso no colo da bexiga e da próstata, fazendo com que se verifique uma melhoria do fluxo da urina e diminuição dos LUTS [63, 64].

No que concerne à componente estática, os inibidores da 5 α -reductase bloqueiam a conversão da testosterona em DHT, e sendo esta última o elemento essencial no crescimento da próstata, a administração destes fármacos conduzem a uma redução do volume da glândula e do valor sérico de PSA (25% e 50%, respectivamente, em 6 meses), bem como, melhorias no fluxo urinário e LUTS [65].

O mercado disponibiliza vários antagonistas α 1-AR, bem como, dois inibidores da 5 α -reductase, representados na Tabela 4 com algumas das respectivas particularidades.

Tabela 4 - Antagonistas dos receptores alfa1-adrenérgicos e inibidores da 5 alfa-reductase [50, 66]

Genérico	Mecanismo de Acção	Selectividade do receptor/enzima	Dosagem (mg)	Efeitos Secundários
Doxazosina	Antagonista do receptor adrenérgico alfa-1	$\alpha 1A=\alpha 1B=\alpha 1D$	1-8	Hipotensão (1-2%), tonturas (10-15%), cefaleias (9-10%), disfunção sexual (NR), fadiga (1-2%), congestão nasal (NR)
Terazosina	Antagonista do receptor adrenérgico alfa-1	$\alpha 1B=\alpha 1D>\alpha 1A$	1-10	Hipotensão (2-8%), tonturas (7-14%), cefaleias (4-10%), disfunção sexual (2-7%), fadiga (4-8%), congestão nasal (2%)
Alfuzosina	Antagonista do receptor adrenérgico alfa-1	$\alpha 1A=\alpha 1B=\alpha 1D$	10	Hipotensão (<1%), tonturas (6-9%), cefaleias (8-14%), disfunção sexual (1-2%), fadiga (1-7%), congestão nasal (5-6%)
Tamsulosina	Antagonista do receptor adrenérgico alfa-1A	$\alpha 1A=\alpha 1D>\alpha 1B$	0.4-0.8	Hipotensão (<1%), tonturas (15%), cefaleias (19%), disfunção sexual (8%), fadiga (8%), congestão nasal (13%)
Silodosina	Antagonista do receptor adrenérgico alfa-1A	$\alpha 1A>\alpha 1D>>\alpha 1B$	4-8	Hipotensão (<1%), tonturas (5%), cefaleias (NR), disfunção sexual (22%), fadiga (NR), congestão nasal (NR)
Finasterida	Inibidor da alfa 5-reductase	$\alpha 5$ -reductase tipo II	5	Impotência (5.1%), perda de libido (2.6%), distúrbio ejaculatório (1.7%), ginecomastia (1.8%)
Dutasterida	Inibidor da alfa 5-reductase	$\alpha 5$ -reductase tipo I e II	0.5	Impotência (0.8-4.7%), perda de libido (0.3-3.0%), distúrbio ejaculatório (0.1-0.4%), ginecomastia (0.6-1.1%)
NR- Não Reportado				

Tendo em consideração que os mecanismos de acção destas duas classes de fármacos são complementares, inúmeros estudos clínicos que abordaram a terapêutica médica para HBP reconheceram, por forma consistente, que esta combinação terapêutica tem resultados superiores em comparação com a actuação de qualquer um destes agentes em monoterapia.

Esta conclusão é particularmente válida em relação à monoterapia com o alfa 1 ARA, a qual propende a ser inferior a longo prazo tomando como comparação a monoterapia com inibidores da 5 alfa-reductase.

Reforçando esta ideia, uma análise retrospectiva de 316 doentes com LUTS, tratados em monoterapia de alfa1-ARA, registou um número considerável de doentes com risco elevado de necessidade de novo tratamento dentro de 3 anos [67].

As taxas para novo tratamento com os seguintes tratamentos específicos, ditaram estes resultados: terazosina 49%, alfuzosina 37% e tamsulosina 27%. Além disto os alfa 1-ARAs, contrariamente aos inibidores da 5a-reductase, não impedem o crescimento da próstata e não reduzem os riscos de progressão para RUA ou a necessidade de cirurgia [68].

O VACS realizado em 1996 (confrontar Tabela 5) foi um dos primeiros estudos multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo analisando a terapêutica combinação de um alfa 1-AR e um inibidor 5 alfa-reductase, no tratamento dos LUTS em homens com HBP [53]. Durante um ano, 1.229 homens receberam placebo, ou terazosina (10 mg por dia), ou finasterida (5 mg por dia), ou uma combinação de terazosina e finasterida.

A terazosina manifestou a sua eficácia ao reduzir o score sintomático da American Urological Association (AUA) e ao aumentar as taxas do fluxo urinário máximo (Qmax), ao invés da finasterida que não demonstrou eficácia nestes mesmos parâmetros. Constatou-se também que a terapêutica combinada terazosina e finasterida não teve maior percentagem de eficácia que a terazosina em monoterapia.

Um outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e com grupo paralelo, realizado entre 1994 e 1996 pelo Grupo de Estudos ALFIN (Tabela 5) examinou a prática combinada entre libertação sustentada de alfuzosina e finasterida, no tratamento de doentes

com LUTS relacionadas com HBP [55]. Neste ensaio, 1.051 doentes receberam alfuzosina (5mg duas vezes por dia), ou finasterida (5mg por dia), ou ambos os fármacos, durante 6 meses. Feita a avaliação, tomando como referência IPSS e Q_{máx}, concluiu-se que a libertação sustentada de alfuzosina traduziu maior eficácia em relação ao uso de finasterida, sendo que a combinação entre ambos os fármacos não evidenciou quaisquer benefícios adicionais.

O ensaio PREDICT, que teve lugar no decurso do ano de 2003, investigou a utilização combinada de um α 1-AR e um inibidor da 3 alfa reductase (doxazosina e finasterida, respectivamente) no tratamento de LUTS secundária a HBP [54].

Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo comportou uma amostra de 1.007 doentes, repartidos em 4 grupos, os quais receberam: doxazosina (8mg/dia); finasterida (5mg/dia); terapêutica combinada de doxazosina e finasterida; placebo. O estudo decorreu durante 52 semanas, registando-se alterações no IPSS e Q_{max}. Assim, de acordo com os registos efectuados concluiu-se que a Doxazosina teve maior eficácia, na melhoria dos sintomas urinários e Q_{max}, em comparação com o placebo e finasterida. De realçar ainda que a terapêutica combinada não registou nenhum benefício adicional em relação à doxazosina em regime de monoterapia.

Ainda no decurso do ano de 2003, realizou-se o já mencionado ensaio MTOPS, também adjectivado como um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, a logo prazo, controlado por placebo, envolvendo 3.047 homens com idades \geq 50 anos com LUTS moderados a graves e um Q_{max} de 4-15 ml / s. Este estudo teve como objectivo comparar os efeitos da doxazosina (8mg/dia), da finasterida (5mg/dia), e terapêutica combinada destes dois fármacos no que respeita à evolução clínica da HBP. Neste estudo, foi assente como progressão da patologia o aumento acima do patamar de 4 pontos no score sintomático da AUA, RUA, incontinência urinária, insuficiência renal ou infecção urinária de repetição.

Dos resultados obtidos verificou-se uma redução de 66% no risco de progressão clínica associado com a terapêutica combinada em relação ao placebo, com um follow up médio de 4,5 anos. Este resultado encerra uma redução significativamente maior do que a observada com a doxazosina ($p < 0,001$) ou finasterida ($p < 0,001$), por si só. No que tange ao risco de RUA e à necessidade de tratamento invasivo, constatou-se uma significativa redução pela terapia combinada ($p < 0,001$) e finasterida ($p < 0,001$), mas não pela doxazosina em monoterapia. Acresce que a terapêutica combinada foi também superior no que respeita à melhoria da score de sintomas ($P < 0,001$) em comparação com a doxazosina e finasterida em regime de monoterapia.

Finalmente, uma referência a um estudo realizado do ano 2010, mais concretamente o estudo CombAT, traduzido num ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, que analisou a eficácia de uma combinação terapêutica entre um inibidor 5 alfa-redutase (dutasterida na dosagem de 0,5 mg/dia) e um alfa 1-ARA (tansulosina 0,4 mg/dia), comparando com estes mesmos medicamentos em regime de monoterapia, no que concerne à sua capacidade de reduzir o risco relativo para RUA, de necessidade de cirurgia relacionada com a HBP e a progressão clínica da HBP, no período temporal de mais de 4 anos, numa amostra que contempla mais de 4.800 homens em risco [69].

Concluiu-se, feita a análise dos valores apresentados, volvidos que foram 4 anos, que o tempo para a RUA ou cirurgia relacionada com a HBP foi significativamente mais longo com a terapêutica combinada em comparação com a tansulosina por si só ($p < 0,001$), porém não apresentaram diferença significativa entre a terapia combinada e dutasterida ($p = 0,18$). Refere-se ainda que a terapêutica combinada foi significativamente superior sobre ambas as monoterapias na redução do risco relativo de progressão clínica da HBP ($p < 0,001$ para ambas as comparações [70]).

Dos elencados estudos retiramos que MTOPS e CombAT são excelentes exemplos de ensaios bem estruturados, com follow-up superior do que VACS, ALFIN e PREDICT, o que possibilitou demonstrar a vantagem da terapêutica combinado na redução do risco de progressão da HBP [70].

Tabela 5 - Amostra dos principais ensaios que investigaram o uso da farmacoterapia combinada no tratamento de LUTS[70].

Estudo	Ano de publicação	Modelo	Terapêutica combinada	Resultados da Terapêutica Combinada
Estudo CombAT (combinação de Avodart e Tansulosina)	2010	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupo paralelo	Antagonista do receptor adrenérgico $\alpha 1$ e inibidor da $\alpha 5$ -reductase	Benefício
Estudo TIMES (Tolterodina e Tansulosina em homens com LUTS incluindo OAB: avaliação de eficácia e segurança)	2006	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Antagonista do receptor adrenérgico $\alpha 1$ e agente anticolinérgico	Benefício
Terapêutica Combinada com Cloridato de Propiverina mais Doxazosina de libertação controlada com formulação terapêutica gastrointestinal para Bexiga Hiperactiva e Obstrução Prostática Benigna coexistente	2005	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupo paralelo	Antagonista do receptor adrenérgico $\alpha 1$ e agente anticolinérgico	Benefício
Terapêutica Combinada com um bloqueador α mais um anticolinérgico para a Obstrução da Saída da Bexiga	2003	Centrado, randomizado	Antagonista do receptor adrenérgico $\alpha 1$ e agente anticolinérgico	Benefício
Ensaio MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms)	2003	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Antagonista do receptor adrenérgico $\alpha 1$ e inibidor da $\alpha 5$ -reductase	Benefício
Ensaio PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy)	2003	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Antagonista do receptor adrenérgico $\alpha 1$ e inibidor da $\alpha 5$ -reductase	Sem benefício

Estudo ALFIN (Finasterida e Alfuzosina na Europa)	1998	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupo paralelo	Antagonista do receptor adrenérgico $\alpha 1$ e inibidor da $\alpha 5$ -reductase	Sem benefício
VACS (Veterans Affairs Cooperative Study)	1996	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Antagonista do receptor adrenérgico $\alpha 1$ e inibidor da $\alpha 5$ -reductase	Sem benefício

6- Anticolinérgicos

Os fármacos anticolinérgicos são também agentes importantes na terapêutica médica combinada, especialmente para os LUTS de armazenagem, sem esquecer as virtualidades já demonstradas dos já mencionados antagonistas alfa 1 – ARAs e os inibidores 5 alfa reductase. Este tipo de LUTS (urgência, frequência, noctúria e incontinência de urgência) [71], embora associados com HBP, podem não estar relacionados directamente com a próstata, mas sim ter a sua génese em outros órgãos, como é o caso da Bexiga hiperactiva (OAB) que se caracteriza por ser um síndrome de LUTS de armazenamento [72].

A grande questão que se coloca e sobre a qual há uma permanente investigação prende-se com o facto de uma sintomatologia de LUTS de armazenamento poder ser secundária a HBP ou a outras etiologias [73].

Numa vertente fisiopatológica constatamos que há uma abundância de receptores colinérgicos muscarínicos na bexiga, que quando activados provocam contracções. Deste modo, os fármacos anticolinérgicos ao inibir estes receptores são utilizados com eficácia no tratamento de patologia como a referenciada OAB [74].

Na verdade, estudos clínicos confirmaram tal facto, ou seja, que terapias anticolinérgicas beneficiam doentes com LUTS de armazenamento, independentemente de ser associados a OAB e / ou HBP [75].

A terapêutica combinada (α 1-ARA+inibidor 5 alfa-redutase) trata principalmente sintomas relacionados estritamente com a próstata, não aborda da mesma forma os LUTS de armazenamento secundários à OAB [76]. Neste caso, a adição de uma terapia anticolinérgica à terapêutica já instituída pode, efectivamente, melhorar a acção nos já enunciados LUTS de armazenamento [77].

Lee et al. [78] realizaram um ensaio com o desiderato de analisar se haveria qualquer benefício na adição de um agente anticolinérgico à instituída terapêutica, em homens com BOO e DO. Este estudo englobou 144 pacientes, 76 (53%) dos quais foram diagnosticados como tendo BOO e 68 (47%) com BOO e DO. Neste último grupo, apenas em 35% constatou-se melhoria na sintomatologia, após os 3 meses iniciais do tratamento com doxazosina em monoterapia. Os restantes 65% ao não apresentarem melhoria, foi-lhes ministrado, adicionalmente, tolterodina (2 mg duas vezes por dia), sendo que 73 % destes doentes apresentaram melhorias sintomáticas significativas no final do tratamento.

Conclui-se, pois, que a monoterapia com bloqueadores alfa tem uma eficácia limitada no tratamento de sintomas de LUTS de armazenamento, porém, uma terapêutica combinada com um anticolinérgico mostra-se eficaz quando os anteriores não resolveram a sintomatologia da OAB. Assim, qualquer atitude terapêutica que verse apenas a próstata tem efeitos limitados sobre os sintomas OAB.

Saito et al. [79] no seu estudo deram nota da vantagem terapêutica de uma combinação entre anticolinérgico e Alfa 1-ARA quando comparado com alfa 1-ARA em monoterapia, ou seja, avaliaram a eficácia de propiverina (20 mg uma vez por dia) + tansulosina (0,2 mg uma vez por dia), versus tansulosina em monoterapia (0,2 mg uma vez por dia).

Este estudo, randomizado, multicêntrico duplo-cego, incluiu 134 doentes com HBP, num período de 4 semanas. No grupo de doentes sujeitos à terapia combinada foi obtida uma melhoria mais significativa nos parâmetros relativos à frequência diária, episódios de incontinência urinária, urgência e noctúria. Registou-se, todavia, que o volume de urina residual permaneceu inalterado em ambos os grupos, enquanto RUA ocorreu em apenas um doente (1,5%) no grupo sujeito à terapêutica combinada.

Os dados obtidos vertidos no presente estudo, permitem concluir que a terapia combinada apresenta resultados promissores para doentes com HBP.

Lee et al. [80] deram conhecimento, à comunidade científica, de um estudo prospectivo, randomizado, mascarado, multicêntrico que tinha como objectivo comparar a eficácia e segurança da terapêutica combinada (propiverina + doxazosina) em doentes com síndrome OAB e urodinamicamente comprovada BOO.

Assim, uma amostra de 211 doentes foram randomizados (1:2) para um grupo apenas com doxazosina (4 mg uma vez ao dia), e outro grupo com uma associação entre cloridrato de propiverina (20 mg uma vez ao dia) mais de doxazosina, durante 8 semanas de tratamento. A dosagem usada de 20 mg foi relativamente mais baixa do que a dosagem usada em países europeus. Ambos os grupos em estudo apresentaram melhoria significativa na frequência urinária, na taxa de fluxo máximo, no volume médio de micção e no valor de IPSS.

Todavia, os doentes sob terapêutica combinada, em comparação com o grupo sujeito ao regime de monoterapia de doxazosina, apresentaram taxas mais elevadas no que respeita à melhoria na frequência urinária (23,5% vs 14,3%) e, no volume médio de micção (32,3% vs 19,2%). Adicionalmente, este mesmo grupo de combinação terapêutica alcançou melhorias mais significativas no score de IPSS de armazenamento (41,3% vs 32,6%) e score de urgência

(42,9% vs 28,0%), sendo que o tratamento combinado não teve qualquer impacto relativamente aos sintomas de obstrução. A taxa de satisfação dos doentes foi substancialmente maior na terapia combinada, sendo que a taxa global de eventos colaterais (na sua maioria devido a efeitos colaterais anticolinérgicos numa intensidade suave/moderados) foi também maior neste grupo (28,6% vs 13,9%). Por sua vez, a alteração na taxa de fluxo máximo (Q_{máx}) não registou quaisquer diferenças em ambos os grupos, enquanto que o PVR aumentou 20,7 ml no grupo de combinação, mas não no grupo em monoterapia. Não houve episódios registados de RUA e a taxa de abandono do tratamento foi similar em ambos os grupos.

Kaplan et al. [75] realizaram um estudo onde se debruçaram e avaliaram a eficácia e segurança da tolterodina de libertação prolongada (ER), com a toma 4mg/dia, tansulosina, na dosagem de 0,4 mg/dia, e a combinação de ambos, numa amostra de 879 homens com OAB e HBP, em 95 clínicas urológicas nos EUA (estudo TIMES).

Este é o primeiro ensaio de grande escala, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo por meio de um diário miccional para documentar sintomas OAB.

Neste pioneiro estudo foi considerado como “endpoint” primário da eficácia a percepção do próprio doente acerca do benefício do tratamento na 12^a semana. Por sua vez as medidas secundárias de eficácia incluíram variações diárias da bexiga, tais como, episódios de mudança de linha de base em incontinentes urinários de urgência (IUU), episódios de urgência, micções totais diárias e micções por noite, sendo também incluídos IPSS e PVR.

Escrutinada a análise da eficácia primária, constatou-se que 172 homens (80%) que receberam tolterodina ER + tansulosina relataram melhorias clínicas em razão do tratamento

em confronto com 132 doentes (62%) que receberam placebo, com 146 doentes (71%) a receber a tansulosina, e com 135 doentes (65%) que receberam tolterodina ER.

No que respeita à análise da eficácia secundária, verificou-se que os doentes que receberam terapêutica combinada, em comparação com placebo, experimentaram reduções significativas nas UII (incontinência urinária de urgência) (-0,88 vs -0,31), episódios de urgência sem incontinência (-3,33 vs -2,54), micções (-2,54 vs -1,41), e micções por noite (-0,59 vs -0,39). Anotou-se também que os doentes a receber apenas tolterodina ER apresentaram uma redução significativa somente em episódios de UII face ao placebo. Registou-se ainda que as variáveis diárias não sofreram relevantes alterações quando comparados os grupos que receberam tansulosina e placebo. De referir também que os doentes em que foi ministrado a terapêutica combinada demonstraram significativas melhorias no IPSS total (-8,02 vs placebo -6,19) e na QoL (-1,61 -1,17 vs placebo).

Concluiu-se também que o IPSS total sofreu um incremento considerável em doentes que receberam a tansulosina por si só, em relação aqueles que receberam placebo, contudo, este score não oscilou por forma expressiva quando equiparamos os resultados obtidos nos doentes que receberam tolterodina ER e placebo. Finalmente registou-se que mudanças no PVR, Qmax, ou incidência de RUA, não diferiram expressivamente entre os quatro grupos de tratamento.

Após a realização deste ensaio clínico, os autores do mesmo, julgam poder assegurar que a combinação terapêutica utilizada (tolterodina ER + tansulosina), durante 12 semanas, aporta benefício para os homens com LUTS moderados a graves, incluindo OAB. De igual modo, identificaram que os doentes com próstatas menores (< 29mL) e LUTS moderados/severos, incluindo sintomas de OAB, beneficiaram com tolterodina ER, enquanto que a terapia combinada, revelou eficácia independentemente do tamanho da próstata [81].

Chapple et al. [82] divulgaram um ensaio sobre a eficácia da tolterodina ER em doentes do sexo masculino com LUTS a receber terapêutica de alfa 1 – ARAs que apresentavam sintomas persistentes de armazenamento sugestivos de OAB (estudo ADAM).

Este ensaio constitui o primeiro estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego para avaliar os homens com problemas de frequência e urgência, apesar da terapia com alfa-bloqueador. Incluiu homens com idades acima de 40 anos com frequência, urgência e pelo menos problemas moderados relatados na PPBC (percepção do paciente sobre a condição da bexiga), apesar de uma terapêutica estável instituída há mais de 1 mês. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para receber tolterodina ER (4 mg/dia) ou placebo, durante um período de 12 semanas de tratamento, continuando a sua terapêutica com alfa 1 - ARAs. Na 12^a semana, os doentes realizaram o PPBC, IPSS, OAB-q (questionário da bexiga hiperactiva) e diários sobre as alterações da bexiga (5 dias) usando the five-point Urinary Sensation Scale (USS).

Convirá mencionar também que a soma da frequência e urgência foi definida como a soma das avaliações USS de todas as micções. Neste estudo, a melhoria na PPBC foi relatada por 63,6 % dos doentes que receberam tolterodina ER + alfa 1 ARA, e 61,6 % dos doentes que receberam placebo + alfa 1 ARA, porém, esta diferença no endpoint primário deste estudo, não foi estatisticamente expressiva. Uma revisão levada a cabo na 12^a semana do tratamento revelou que os doentes a quem foi ministrada a terapêutica associada apresentaram melhorias significativamente maiores nas micções de 24 horas, micções diurnas, episódios de urgência em 24 horas, episódios de urgência diurna, episódios urgência nocturna, soma da frequência e urgência, subescala de IPSS de armazenamento e escala de sintomas OAB-q. A expressão referente a RUA corresponde a menos de 1% em qualquer um dos grupos em estudos, não havendo alterações clinicamente relevantes de PVR ou Qmáx.

Os autores deste ensaio clínico deduziram, face aos dados recolhidos, que os doentes com sintomatologia de OAB revelaram melhorias clínicas apreciáveis com a associação de tolterodina ER à sua terapêutica contínua com alfa 1 - ARA. Todavia, pode-se afirmar que este estudo apresentava algumas limitações, tais como, a falta de um grupo sem tratamento algum; o próprio uso de diários da alteração da bexiga poderá encerrar, em si, mudanças comportamentais devido à consciencialização dos sintomas; a impossibilidade de relacionar a resposta ao tratamento com o tamanho da próstata, porquanto a mesma não foi medida; e, finalmente, a curta duração do estudo (12 semanas).

Kaplan et al. [83] coordenaram e executaram um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, com a duração de 12 semanas, com o intuito de avaliar a segurança e tolerabilidade da solifenacina (5 mg id) associado à tansulosina (0,4 mg id) em homens com sintomas residuais OAB, após monoterapia com tansulosina, (estudo VICTOR).

Para a realização deste estudo foram seleccionados aleatoriamente 398 homens com 45 anos ou mais de idade com as seguintes características: oito ou mais micções por 24 horas e um ou mais episódios de urgência por 24 horas depois de tomar tansulosina durante 4 semanas ou mais; um IPSS total de 13 ou mais; uma pontuação PPBC de 3 ou mais; um valor de PVR de 200 ml ou menos; e um Q_{máx} de 5 ml/s ou superior. Neste estudo considerou-se como endpoint de eficácia primária a alteração média até à 12^a semana no que respeita às micções por 24 horas. As medidas secundárias compreenderam a alteração média em episódios de urgência por 24 horas e as alterações em PPBC, UPS (score de percepção de urgência) e IPSS total.

Os efeitos colaterais mais comuns nos grupos de estudos (solifenacina + tansulosina e placebo + tansulosina) foram boca seca (7% vs 3%) e tonturas (3% vs 2%). Registou-se ainda que nos doentes a quem foi ministrado solifenacina + tansulosina, 7 (3%) relataram retenção e

3 requereram cateterização. Nenhum dos pacientes que recebeu placebo + tansulosina relatou qualquer retenção. Doentes que receberam solifenacina + tansulosina vs. placebo + tansulosina, apresentaram maiores reduções na frequência, sem significado estatístico. No que se refere à urgência também não foram divisadas reduções estatisticamente significativas.

Consequentemente este estudo revela que solifenacina + tansulosina foi bem tolerada pelos doentes, além de que diminuiu as micções diárias e episódios de urgência, a par de uma incidência relativamente diminuta de RUA a exigir cateterismo. Ultimado o presente estudo os autores perceberam a necessidade de, em novos estudos, incluir um maior número de doentes, aumentar a duração do tratamento e integrar dados de homens com diferentes graus de BOO.

Yamaguchi et al. [84] elaboraram um ensaio clínico com a intenção de avaliar a eficácia e segurança da solifenacina como terapia adjuvante à tansulosina em doentes do sexo masculino com LUTS e sintomas residuais OAB, apesar de já seguir uma terapêutica com tansulosina (estudo ASSIST).

Este estudo randomizado, multicêntrico e duplo-cego, integrou doentes com idade superior a 50 anos, com mais de dois episódios de urgência por 24 horas e mais de oito micções por 24 horas. Estes doentes, em número de 638, foram aleatoriamente incluídos em 3 grupos para receberem um tratamento com a duração de 12 semanas: tansulosina (0,2 mg id) + placebo; tansulosina + solifenacina (2,5 mg/dia); e tansulosina + solifenacina (5 mg/dia).

Neste ensaio o endpoint primário foi definido como sendo a evolução do número de episódios de urgência por 24 horas, sendo que micções, noctúria, episódios de UUI, IPSS, e o OABSS (Score de Sintoma de Bexiga Hiperactiva) foram comparados.

No que à segurança diz respeito, esta foi avaliada na ocorrência de efeitos adversos, PVR e Qmax. Recolhidos os dados apurados na observação efectuada chegou-se à conclusão que a urgência foi reduzida em 2,2 e 2,4 episódios nos grupos a receber tansulosina + solifenacina (2,5 mg/dia) e tansulosina + solifenacina (5 mg/dia). O grupo que recebeu tansulosina + solifenacina (5 mg/dia) demonstrou melhoria significativa em comparação com o grupo que recebeu tansulosina (0,2 mg id) + placebo (-2,4 vs -1,9).

Quanto ao número de micções, este teve uma acentuada redução nos dois grupos de tansulosina + solifenacina em comparação com o grupo da tansulosina + placebo.

No que concerne ao score de sintomas de armazenamento IPSS e OABSS, verificou-se que ambos registaram melhoria nos grupos, tansulosina + solifenacina (2,5 mg/dia) e tansulosina + solifenacina (5 mg/dia), em comparação com o grupo tansulosina (0,2 mg id) + placebo. Contudo, as alterações no score de sintomas de evitamento IPSS e Qmax foram idênticas em todos os grupos.

De referir também que apenas 4 doentes, representativos de 1,9% no grupo tansulosina + solifenacina (5 mg/dia) tiveram retenção urinária, embora se tenha observado, em todos, recuperação após o cateterismo. Anotamos que à data do início do ensaio, todos os doentes tinham um volume de próstata de 30 ml ou mais, um nível de PSA elevado, e Qmáx baixo. Presume-se que a terapêutica adjuvante, tansulosina + solifenacina, tenha pouco efeito sobre os sintomas de evitamento, embora bem tolerada.

As conclusões apresentadas pelos autores mostram que a terapêutica combinada (tansulosina + solifenacina) apresentou eficácia na urgência e foi bem tolerada em doentes do sexo masculinos com LUTS e sintomas residuais de OAB, apesar de já receberem, em monoterapia, tansulosina. É importante realçar, que o estudo ASSIST foi pioneiro na

utilização da urgência como o endpoint primário de eficácia em pacientes masculinos com LUTS e sintomas residuais de OAB.

Tabela 6 - Sumário dos resultados de 5 importantes ensaios randomizados e controlados [85]

	Lee KS et al. 20	Kaplan SA et al. 21	Kaplan SA et al. 24	Chapple C et al. 23	Yamaguchi O et al. 25
Número	228	664	398	652	638
Agente/Dosagem	Doxazosina ER (4mg) / Propiverina (20mg) + Doxazosina ER (4mg)	Placebo / Tolterodina ER (4mg) / Tansulosina (0.4mg) / ambos	Solifenacina (5mg) ou Placebo + Tansulosina (0.4mg)	Tolterodina ER (4mg) ou Placebo + Bloqueador alfa	Tansulosina (0.2mg) + Solifenacina 2.5mg/5mg/placebo
Duração do ensaio (semanas)	8	12	12	12	12
Benefício terapêutico	-	61.7% vs 65.1% vs 70.5% vs 80.0% (p<0.001)	-	-	-
PVR (ml) (Volume de urina residual)	+20.8 vs -4.7	-3.61 vs 5.27 vs 0.11 vs 6.42; NS	0.02(0) vs -13.5 (-8.0)	13.6 vs 1.0 (p=0.0231)	13.19 vs 22.59 (p<0.001) vs 5.92
Frequência	-1.9 vs -0.9 (p=0.004)	-1.4 vs -1.6 vs -1.6 vs -2.6 (p<0.001)	-1.05 vs -0.67 (p=0.135)	-1.8 vs -1.2 (p=0.0079)	-1.27 vs -1.06 vs -0.22 (p<0.001)
Urgência	-	-2.5 vs -2.7 vs -2.3 vs -3.4 (p<0.05)	-2.18 vs -1.10 (p<0.001)	-2.9 vs -1.8 (p=0.0010)	-2.18 vs -2.36 vs -1.93 (NS)
RUA (Retenção Urinária Aguda)	Não	3/220 vs 2/216 vs 0/215 vs 2/225	7 (3%) vs 0 (0%)	1.8% (6/329) vs 1.8% (6/323)	1.9% (4/213) com Solifenacina (5mg) + Tansulosina
IPSS e QoL (Score Internacional Sintomático da Próstata e Qualidade de Vida)	-1.2 vs -1.3 (NS)	-1.1 vs -1.3 vs -1.3 vs -1.6 (p=0.003)	-	Sem alterações	Sem alteração -1.1 vs -1.1 vs 1.0
PPBC (Percepção do paciente sobre a condição da bexiga)	-	-	Sem alterações	Escala de Sintomas Irritativos -17.9 vs -14.4 (p=0.0086)	-

Qmax (Taxa de fluxo máximo)	+1.0 VS 1.7 (NS)	-0.53 vs -0.60 vs -0.22 vs 0.07 (NS)	-	-0.2 vs 05 (p=0.1420)	-0.74 vs -0.66 vs -0.13 (NS)
NS – Não Significativo					

7-Fitoterapia

Os produtos fitoterápicos são suplementos alimentares derivados de plantas, normalmente extractos de raízes, sementes, cascas, ou frutas. Os doentes com HBP e LUTS usam-nos vulgarmente como substitutos para a medicação comprovada, conforme revelado por uma pesquisa recente em que 34% dos doentes com LUTS secundários a HBP utilizam um produto fitoterápico sozinho ou conjuntamente com terapia médica tradicional indicada [86].

Num artigo de revisão datado de 2001, Lowe [87] justificou e explicou a utilização muito difundida destes produtos com o seguinte argumentário: marketing agressivo para promover a saúde da próstata; percepção que são produtos naturais (não medicamentos); presunção que são produtos seguros, o que em muitos casos não está provado; facilidade de obtenção dos produtos sem necessidade de prescrição médica; interiorização de que os produtos podem ajudar a evitar a cirurgia da próstata; e crença de que os produtos previnam o cancro da próstata.

Como já adiantado estes produtos estão comercialmente disponíveis e são frequentemente utilizados, pese embora, ainda não sejam totalmente aprovados pela medicina tradicional.

A razão que subjaz à não total aprovação dos produtos fitoterápicos centra-se na escassez de ensaios clínicos bem estruturados e executados que evidenciem o respectivo mecanismo de acção desses compostos e que atestem a sua segurança e/ou eficácia. Acresce a

manifesta pouca regulamentação sobre a consistência destes compostos, pelo facto de produtos semelhantes de diferentes fabricantes (que dizem conter o mesmo “ingrediente activo”) não estarem sujeitos o criterioso escrutínio no que à pureza, força, e segurança, respeita.

As formulações disponíveis comercialmente contêm, por regra, dois ou mais compostos fitoterápicos, com pouca ou nenhuma evidência científica que suporte o seu uso, o que torna a comparação de produtos muito difícil. No entanto, existem vários compostos que foram estudados em investigações mais formais, proporcionando uma pequena quantidade de evidências para o seu uso, a merecer, por isso, detalhado estudo, conforme adiante consignado.

Serenoa repens (Saw Palmetto)

Serenoa repens é o extracto mais popular em termos de receita de vendas e envolvimento de ensaios clínicos [88]. Este agente é derivado da baga seca da Palmeira anã americana, sendo amplamente utilizado na Europa [89].

O perfil da acção deste fitoterápico não é totalmente conhecido, porém, existem quatro mecanismos propostos, quais sejam, anti-inflamatório, anti-androgénico, pró-apoptótico e bloqueio-adrenéxico.

A teoria anti-inflamatória baseia-se em estudos *in vitro* que têm revelado que este agente inibe a biossíntese da ciclooxigenase e 5-lipoxigenase [90]. Por outro lado, a teoria anti-androgénica sustenta a respectiva argumentação em estudos que mostram que o *Serenoa repens* pode ter uma acção semelhante aos inibidores da 5 alfa-reductase, bloqueando a produção de DHT.

Um estudo *in vitro* realizado por Weisser et al [91] constatou que o extracto IDS 89 da planta *Serenoa repens* inibe a 5 alfa-reductase de uma maneira dose-dependente no epitélio e estroma da próstata. Porém, o resultado deste estudo é posto em causa por vários autores que asseguram que o efeito inibidor deste agente fitoterápico ou é fraco em relação à finasterida ou não está presente numa dose fisiológica [92].

Por seu turno a teoria pró-apoptótica teve a sua génese num grupo que demonstrou que este agente aumentou a actividade apoptótica através do aumento da expressão da bax-to-bcl-2 e do aumento da actividade da caspase-3 em doentes com HBP [93].

Todavia, o efeito pró-apoptótico da *Serenoa repens* foi questionado num outro estudo com linhas de células da próstata *in vitro*, o qual conclui pela inexistência do efeito pró-apoptótico no agente [92]. O último mecanismo proposto (bloqueio-adrenérgico) teve origem nos estudos *in vitro* de Goepel et al, [94] porém, estudos *in vivo* refutaram esta teoria, incluindo um follow-up realizado por Goepel et al. [95, 96]

Uma multiplicidade de ensaios foram realizados com o objectivo de tentar provar a eficácia de *Serenoa repens* em doentes, sendo que a maioria concluiu que o *Serenoa repens* é uma opção de tratamento eficaz, embora com algumas falhas (falta de randomização, falta de controlo do placebo, ausência de padronização ou dificuldade de determinação da concentração da medicação em estudo, curta duração do estudo, fim do estudo não padronizado, falta de ocultação e falta de ensaios controlados com placebo comparando *Serenoa repens* com terapias médicas estabelecidas).

Não obstante a existência de vários estudos e meta-análises relatarem benefícios na utilização de *Serenoa repens*, as inconsistências no tipo, estrutura e duração dos estudos, e os resultados, colocam reservas quanto à fiabilidade das suas conclusões. Em resumo, inexistem

dados suficientes e consistentes que possibilitem recomendar, ou não, o uso de *Serenoa repens* para o tratamento médico da HBP [93-96].

Pygeum africanum (African Prune Tree)

Pygeum africanum é um derivado a partir de um extracto da casca da árvore de ameixa Africana. O mecanismo da acção deste fitoterápico não é conhecido, como, aliás, acontece em quase todos estes tipos de agentes. Porém, estudos têm sustentado que este composto poderá ser usado no tratamento da HBP através da inibição do factor de crescimento, a nível anti-inflamatório, com uma acção anti-androgénica, ou através de um efeito protector sobre a bexiga obstruída [97, 98].

No ano 2000, uma meta-análise apreciou 18 ensaios em que *Pygeum africanum* foi investigado, ou em monoterapia, ou em combinação com outros fitoterápicos [99].

Todavia, a maioria dos estudos incluídos nesta análise, sofriam de muitas inconsistências (similares às enunciadas e discutidas nos ensaios do *Serenoa repens*), o que obviamente dificulta a extrapolação de conclusões a retirar destes estudos. Ainda assim, nesta análise constatou-se uma considerável melhoria sintomatológica em 65% dos doentes que tomaram *Pygeum africanum* em confronto com 30% daqueles que receberam placebo [99]. Desde a publicação deste ensaio, tem havido poucos estudos que avaliaram as particularidades do *Pygeum africanum*.

À míngua de dados suficientemente consistentes, é temerário formular qualquer recomendação sobre o uso de *Pygeum africanum*.

Grama estrela sul-africana (Hypoxis Rooperi)

A Grama estrela sul-africana é um agente fitoterápico, cujo princípio activo é a β -sitosterol extraída da planta.

À semelhança dos outros agentes fitoterápicos, o mecanismo de acção da Grama estrela sul-africana é desconhecido, no entanto, estudos realizados sugerem como hipóteses: anti-inflamatório, alteração do metabolismo do colesterol, inibição directa do crescimento da próstata, antiandrogénico ou efeitos antiestrogénicos, e diminuição da disponibilidade de globulina de ligação á hormona sexual [100].

A principal fonte de dados sobre a eficácia foi recolhida numa meta-análise de revisão - Cochrane (2000) que avaliou 4 ensaios num total de 519 doentes [101].

Em dois dos estudos analisados foi demonstrada uma diferença de média ponderada AUA-IPSS de - 4,9 quando comparado com placebo. Se reprodutível, crê-se que isto representaria uma melhoria bastante significativa dos sintomas, no entanto, não tem havido ensaios que confirmem estes resultados. Assim, não obstante os dados disponíveis relativos á Grama estrela sul-africana serem animadores, não são suficientemente sólidos a respeito da sua eficácia a longo prazo, segurança, e efeitos secundários, de molde a permitir a recomendação, ou não, do uso deste agente fitoterápico.

8-Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE 5)

Nos homens idosos são altamente prevalentes os LUTS e a disfunção sexual, o que determina um impacto considerável na qualidade de vida do doente.

A patologia denominada disfunção sexual masculina pode manifestar-se como um distúrbio sexual hipoactivo, disfunção ejaculatória, disfunção eréctil ou uma combinação de todas estas condições.

É de enfatizar que os LUTS são factores de risco independentes e indicativos de disfunção eréctil, uma vez controlados outros factores de risco (por exemplo, idade, diabetes, hipertensão, doença cardíaca, hipercolesterolemia, acidente vascular cerebral, actividade física, tabagismo e depressão) [102].

Merece também referência que muitas terapêuticas, actualmente utilizadas para LUTS secundários à HBP, afectam a função sexual. Assim se compreende que inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), tradicionalmente utilizada para o tratamento da disfunção eréctil, revelem capacidade para melhorar os LUTS, o que de resto, foi observado em variadíssimos estudos.

Na decorrência do exposto, quatro estudos randomizados controlados por placebo, procuraram elucidar a relação entre inibidores PDE 5 e LUTS, utilizando o sildenafil, vardenafil e tadalafil (2x).

O estudo que abordou o fármaco sildenafil decorreu em 12 semanas, sendo um ensaio duplo-cego, controlada por placebo, que incluiu 369 homens, com 45 anos ou mais, que tinham Índice Internacional de Função Eréctil < 26 e IPSS > 11 .

Foi demonstrado que os 189 homens que receberam sildenafil tiveram melhoria significativa da IPSS, quando comparado com os restantes 180 homens que receberam placebo (-6,32 vs -1,93, $P < 0.0001$) [103].

O estudo que versou o vardenafil [104], englobou 222 homens com idades entre 45-64 anos, que tinham um IPSS >11 no momento da selecção aleatória, sendo que antecedentes de disfunção eréctil não eram necessários para inclusão no estudo. Os doentes seleccionados foram submetidos a 8 semanas de tratamento, com toma de vardenafil (10mg 2id) ou placebo. O grupo sob terapêutica de vardenafil, apresentou uma significativa descida do valor de IPSS face ao placebo (16,8-11 no grupo de tratamento e 16,8-13,2 no grupo placebo, P = 0,0013).

Além disto, verificou-se uma expressiva melhoria na qualidade de vida dos doentes, nos subscores de IPSS irritativa e obstrutiva, bem como, nos scores do índice internacional de função eréctil no grupo de tratamento [104].

Tendo em consideração a respectiva estrutura de ensaio, o estudo realizado, utilizando tadalafil produziu resultados mais fidedignos [105]. Seguindo um ensaio duplo-cego e “placebo run-in”, 281 homens foram designados aleatoriamente para receber tadalafil (5mg id), durante 6 semanas, seguido por um aumento da dose para 20mg durante 6 semanas ou, por outro lado, um regime de 12 semanas de placebo.

Os doentes seleccionados aleatoriamente tinham entre 45 anos ou mais de idade, scores de IPSS \geq 12, secundária a HBP, há pelo menos 6 meses.

Deste ensaio retirou-se que o Tadalafil melhorou por forma relevante a média dos scores de IPSS, em seis semanas, em relação ao placebo (-2,8 vs -1,2 para placebo), em 12 semanas, (-3,8 vs -1,8 para o placebo), e com a inclusão do “placebo run-in”, em 12 semanas (-7,1 vs -4,5 para placebo).

Foram registadas também consideráveis melhorias nos domínios de IPSS obstrutivos e irritativos, no índice de QoL e no score do índice internacional de função eréctil [105].

Um outro estudo cuja abordagem versou também o Tadalafil revelou uma significativa eficácia deste fármaco sobre os LUTS, usando diferente dosagem ao longo da sua execução [106].

Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupo paralelo, foram seleccionados aleatoriamente 1.058 homens com intuito de receber placebo ou um de quatro regimes de dosagem diários de tadalafil (2,5, 5, 10 e 20 mg), durante um período de 12 semanas. Os doentes tinham 45 anos ou mais de idade, IPSS >12 decorrente de HBP com evolução no mínimo de 6 meses e um Q_{máx} de 4-15 ml/s.

Após o período temporal de 4 semanas do ensaio duplo-cego e “placebo run-in”, os homens foram estratificados tendo em contra os valores de IPSS basais (< 20 vs ≥ 20), parâmetros urométricos, antecedentes de disfunção erétil (<3 meses vs ≥ 3 meses) e região geográfica. É deveras importante mencionar que o principal “end-point” dos estudos apresentou uma acentuada melhoria nos valores de IPSS, no grupo de doentes a tomar 5 mg, com uma alteração de 4,9 vs 1,8 (P<0.05). Refere-se ainda que os grupos de tratamento com dosagem superior a 5 mg de tadalafil (10 mg ou 20 mg) revelaram melhorias similares nos valores de IPSS, porém, observou-se uma maior incidência de efeitos colaterais nestes grupos [106].

A partir da análise dos quatro estudos acima citados obtém-se o inequívoco resultado que os inibidores PDE5 melhoram significativamente a pontuação IPSS quando comparada com o placebo, sendo que estes valores obtidos são compagináveis com os resultados de ensaio clínicos com alfa 1 - ARAs. Todavia, torna-se necessário um estudo controlado e randomizado, comparando correctamente estas duas classes farmacológicas, para se poder afirmar consistentemente que os seus efeitos terapêuticos são verdadeiramente comparáveis.

Observa-se, por último, que a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou recentemente o uso de tadalafil para o tratamento de LUTS secundários a HBP. Contudo, são necessários mais estudos, a longo prazo, que analisem a acção dos inibidores de PDE5 numa terapêutica combinada.

CONCLUSÃO

A HBP é uma doença prevalente em indivíduos do sexo masculino com idade superior ou igual a 50 anos e onde a sintomatologia mais comum são os LUTS. As terapêuticas para esta patologia têm como principal objectivo o alívio deste sintomas mas, mais recentemente, têm também o desiderato de alterar a progressão da doença.

Actualmente, existem inúmeras opções de tratamento, como médica, plantas medicinais e cirurgias, porém a mais utilizada é a terapêutica médica com recurso a diversos fármacos.

De realçar a opção por uma atitude/conduita expectante para pacientes com LUTS leves (AUA-IPSS ≤ 7), onde apenas mudanças do estilo de vida e reavaliações anuais do doente servirão para controlar a doença.

Nos doentes com LUTS em níveis moderados ou graves (AUA-IPSS > 7), é necessário a adição de tratamento farmacológico. Comumente são mais utilizados os antagonistas dos receptores adrenérgicos alfa-1, os inibidores da alfa 5-reductase e a terapêutica combinada destas duas classes, sendo que estas 3 opções são bem suportadas cientificamente.

O uso isolado da 1ª classe (antagonistas dos receptores adrenérgicos alfa-1) restringe-se aos doentes com uma próstata pouco aumentada e com o intuito de reduzir com eficácia os LUTS. Pelo contrário, os inibidores da alfa 5-reductase são uteis em doente com a próstata alargada (> 50 g) e com pouca sintomatologia LUTS.

A utilização da terapêutica combinada é cada vez maior e usada com eficácia em doente com LUTS e próstata com dimensões aumentadas, além de comprovada a sua acção na alteração da progressão da doença.

Por outro lado, estudos comprovam que a utilização de uma terapêutica combinada onde conste também um anticolinérgico traz vantagens no alívio de LUTS de armazenamento sejam secundários a OAB e/ou HBP.

No que concerne aos fitoterápicos, embora já existam variadíssimos compostos comercializáveis ainda não há bases científicas que assegurem a sua recomendação como opções de tratamento eficazes.

Por último, a utilização de inibidores da fosfodiesterase tipo 5, embora ainda sem suporte científico suficiente, tem resultados no alívio da sintomatologia desta doença, sendo importante na vertente sexual, muitas vezes também afectada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INE. *Estatísticas da População*. 2012 [cited; Available from: www.ine.pt].
2. Ribeiro J, Carvalho A e Santos A, *Terapêutica actual da Hipertrofia Benigna da Próstata*. Acta Urológica, 2006. **23**(1): p. 93-99.
3. Saúde, N.D.g.d., *Abordagem Terapêutica Farmacológica da Hipertrofia Benigna da Próstata*, D.d.Q.n. Saúde, Editor. 2011, Ministério da saúde.
4. Wei J, Calhoun E. e Jacobsen S, *Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia*. The Journal of Urology, 2005. **173**(4): p. 1256-1261.
5. Saigal C. e Joyce G, *Economic costs of benign prostatic hyperplasia in the private sector*. The Journal of Urology, 2005. **173**(4): p. 1309-1313.
6. Aufferberg G, Helfand B. e McVary K, *Established Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia*. Urologic Clinics of North America, 2009. **36**(4): p. 443-459.
7. Lee C, Kozlowski J. e Grayhack J, *Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth*. The Prostate, 1997. **31**(2): p. 131-138.
8. Lee C, Kozlowski J. e Grayhack J, *Etiology of benign prostatic hyperplasia*. The Urologic Clinics of North America, 1995. **22**(2): p. 237-246.
9. 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?* Benign Prostatic Hyperplasia, 2004. **14**(1): p. 13-16.

10. Nomya M e Yamaguchi O, *A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders*. The journal of Urology, 2003. **170**(2): p. 649-702.
11. Roehrborn C, *The Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia*. Urol Clin North Am, 1995. **22**: p. 445-453.
12. Caine M, Raz S e Z. M., *Adrenergic and Cholinergic Receptors in the Human Prostate, Prostatic Capsule and Bladder Neck*. British Journal of Urology, 2008. **47**(2): p. 193-202.
13. Yokoyama E, Furuya S e Kumamoto Y, [*Quantitation of alpha-1 and beta adrenergic receptor densities in the human normal and hypertrophied prostate*]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1985. **76**(3): p. 325-362.
14. Lepor H. e Laddu A, *Terazosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: The United States Experience*. British Journal of Urology, 2008. **70**(Suppl 1): p. 2-9.
15. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E e Lepor H, *Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section*. The Journal of Urology, 1993. **150**(6): p. 2002-2006.
16. Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T e Abiko Y, *Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy*. The Journal of Urology 1982. **128**(4): p. 836-839.

17. Roehrborn C, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M, Morrill B e Wolford ET, *Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2004. **63**(4): p. 709-715.
18. Roehrborn C, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J e Zinner N , *Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies*. BJU International, 2005. **96**(4): p. 572-577.
19. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG e Lefkowitz RJ, *Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate*. The Journal of Urology, 1993. **150**(2): p. 546-551.
20. Lepor H, *Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia*. Terazosin Research Group. Urology 1995. **45**(3): p. 406-413.
21. Lepor H, *Alpha blockade for the treatment of benign prostatic hyperplasia*. The Urologic Clinics of North America, 1995. **22**(2): p. 375-386.
22. Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, Page SO e Scwinn DA, *α 1-Adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding α 1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels*. Molecular Brain Research, 1999. **63**(2): p. 254-261.
23. Van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU e Van Cangh P, *Efficacy and Safety of a New Prolonged Release Formulation of Alfuzosin 10 mg Once Daily versus Alfuzosin 2.5 mg Thrice Daily and Placebo in Patients with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia*. European Urology, 2000. **37**(3): p. 306-313.

24. Roehrborn C, Van Kerrebroeck P e Nordling J, *Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies*. BJU International, 2003. **92**(3): p. 257-261.
25. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DF e Padley RJ, *The hytrin community assessment trial study: A one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia*. Urology, 1996. **47**(2): p. 159-168.
26. Kawabe K, Yoshida M, e Homma Y, *Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men*. BJU International, 2006. **98**(5): p. 1019-1024.
27. Caine M, Perlberg S e Shapiro A, *Phenoxybenzamine for benign prostatic obstruction review of 200 cases*. Urology, 1981. **17**(6): p. 542-546.
28. Abrams PH, Shah PJR, Stone R e Choa RG, *Bladder Outflow Obstruction Treated with Phenoxybenzamine*. British Journal of Urology, 2008. **54**(5): p. 527-530.
29. Lepor H, Gup DI, Baumann M e Shapiro E, *Laboratory assessment of terazosin and alpha-1 blockade in prostatic hyperplasia*. Urology, 1988. **32**(6 Suppl): p. 21-26.
30. Kirby R, *Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men*. Urology, 1995. **46**(2): p. 182-186.

31. Roehrborn C e Siegel R, *Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies*. Urology, 1996. **48**(3): p. 406-415.
32. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardim A, Cary MM, Sweeney M e Grossman EB, *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**(1): p. 119-126.
33. Roehrborn C, *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 International, 2006. **97**(4): p. 734-741.
34. McNeill SA, Hargreave TB, e Members of the Alfaur Study Group, *Alfuzosin once daily facilitates a return to voiding in patients with acute urinary retention*. The Journal of Urology, 2004. **171**(6): p. 2316-2320.
35. McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG e Members of the Alfaur Study Group, *Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study*. Urology, 2005. **65**(1): p. 83-89.
36. Roehrborn C, *Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial*. Urology, 2001. **58**(6): p. 953-959.
37. Wild M. e McTavish D, *Tamsulosin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia*. Drugs, 1996. **52**(6): p. 883-898.

38. Richardson C, et al., *Pharmacology of tamsulosin: saturation-binding isotherms and competition analysis using cloned alpha 1-adrenergic receptor subtypes*. Prostate, 1997. **33**(1): p. 55-59.
39. Wilt T, MacDonald R e Rutks I, *Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia*. 2008, The Cochrane Library.
40. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF e Abrams P, *Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH)*. European Tamsulosin Study Group. European Urology, 1996. **29**(2): p. 155-167.
41. Abrams P, Schulman C e Vaage S, *Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH)*. The European Tamsulosin Study Group. British Journal of Urology, 1995. **76**(3): p. 325-336.
42. Dunn C, Matheson A e Faulds D, *Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms*. Drugs Aging, 2002. **19**(2): p. 135-161.
43. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Schumacher H, Schafers RF e Goepel M, *Tamsulosin treatment of 19,365 patients with lower urinary tract symptoms: d*. The journal of Urology, 1998. **160**(3): p. 784-791.

44. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU and Goepel M, *Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms*. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 1998. **1**(6): p. 332-335.
45. Partin A, *Etiology of benign prostatic hyperplasia*. 2000, Philadelphia: WB Saunders Co. 95-100.
46. Coffey D e Walsh P, *Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia*. The Urologic Clinics of North America, 1990. **17**(3): p. 461-475.
47. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, McGinley JI, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J et al, *The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia*. The New England Journal of Medicine, 1992. **327**(17): p. 1185-1191.
48. Rittmaster RS, Stoner E e Thompson DL, *Effect of MK-906, a specific 5 alpha-reductase inhibitor, on serum androgens and androgen conjugates in normal men*. Journal of Andrology, 1989. **10**(4): p. 259-262.
49. Brooks J, et al., *Prostatic effects induced in dogs by chronic or acute oral administration of 5 alpha-reductase inhibitors*. Prostate, 1986. **9**(1): p. 65-75.
50. McConnell J, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon CM, Kusek JW et al., *The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on clinical progression of benign prostatic hyperplasia*. The New England Journal of Medicine, 2003. **349**: p. 2387-2398.
51. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL 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. The New England Journal of Medicine, 1998. **338**: p. 557-563.

52. Marberger M, *Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study.* PROWESS Study Group. Urology, 1998. **51**: p. 677-686.

53. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G et al., *The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia.* Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The New England Journal of Medicine, 1996. **335**(8): p. 533-539.

54. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM 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**(1): p. 119-126.

55. Debruyne FMJ, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WPJ, Delauche-Cavallier MC et al., *Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia.* European ALFIN Study Group. European Urology, 1998. **34**(3): p. 169-175.

56. Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW, Kashif KM, Summertin D, Basketter V e Holmes SAV, *A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride.* The journal of Urology, 2000. **163**(2): p. 496-498.

57. Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, Vasjovic L, Hochberg DA, Basillote e Fracchia JA, *The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients*. The journal of Urology, 2003. **169**(1): p. 20-23.
58. Sandfelt L, Bailey D e Hanh R, *Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride*. Urology, 2001. **58**: p. 972-976.
59. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al., *The influence of finasteride on the development of prostate cancer*. The New England Journal of Medicine, 2003. **349**(3): p. 215-224.
60. Russel D e Wilson J, *Steroid 5-alpha reductase: two genes/two enzymes*. Annual Review of Biochemistry, 1994. **63**(25-61).
61. Gormley G, et al., *Effects of finasteride (MK-906), a 5 alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens in male volunteers*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990. **70**(4): p. 1136-1141.
62. Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW, Lee FW, James MK e Frye SV, *Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR*. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997. **282**(3): p. 1496-1502.
63. Roehrborn C. e Schwinn D, *Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia*. The journal of Urology, 2004. **171**(3): p. 1029-1035.
64. Vallancien G, *Alpha-blockers in benign prostatic hyperplasia*. Urology, 1999. **95**(1): p. 87-100.

65. Roehrborn C, *Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH)*. The Medical Clinics of North America, 2011. **95**(1): p. 87-100.
66. Auffenberg G, Helfand B, e McVary K, *Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia*. Urol Clin North Am, 2009. **36**(4): p. 443-459.
67. Rosette JJ, et al., *Long-term risk of re-treatment of patients using alpha-blockers for lower urinary tract symptoms*. The journal of Urology, 2002. **167**(4): p. 1734-1739.
68. Roehrborn C, *BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE*. BJU International, 2008. **101**(3): p. 17-21.
69. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I 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*. European Urology, 2010. **57**(1): p. 123-131.
70. Cohen S e Parsons J, *Combination Pharmacological Therapies for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia*. Drugs Aging, 2012. **29**(4): p. 275-284.
71. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al., *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2002. **187**(1): p. 116-126.
72. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T e Guan Z, *Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review*. International Journal of Clinical Practice, 2011. **65**(4): p. 487-507.

73. Abdel-Aziz KF e Lemack GE, *Overactive bladder in the male patient: Bladder, outlet, or both?* Current Urology Reports, 2002. **3**(6): p. 445-451.
74. Campbell M, Wein A e Kavoussi L, *Campbell-Walsh urology*, ed. t. ed. 2007, Philadelphia: W.B. Saunders,. 1948-1951.
75. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T e Guan Z, *Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial*. The Journal of the American Medical Association, 2006. **296**(19): p. 2319-2328.
76. Chapple C e Roehrborn CG, *A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder*. European Urology, 2006. **49**(4): p. 651-658.
77. Rosenberg, M., et al., *A practical guide to the evaluation and treatment of male lower urinary tract symptoms in the primary care setting*. International Journal of Clinical Practice, 2007. **61**(9): p. 1535-1546.
78. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ e Chancellor MB, *Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder*. BJU International, 2004. **94**: p. 817-820.
79. Saito H, Takumi Y, Hiroyuki O, Takashi M, Toshiyuki M, Masao A et al., *A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride alone and combination of propiverine hydrochloride and tamsulosin hydrochloride in the benign prostatic hypertrophy with pollakisuria and/or urinary incontinence*. Japanese Journal of Urological Surgery, 1999. **12**: p. 525-536.

80. Lee K, et al., *Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study*. The journal of Urology, 2005. **174**(4): p. 1334-1338.
81. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, Wang JT, Baverdam T e Guan Z, *Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size*. European Urology, 2009. **55**(2): p. 472-479.
82. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M e Guan Z, *Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with α -blockers*. European Urology, 2009. **56**: p. 534-543.
83. Kaplan S, et al., *Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to α -blocker treated men with residual urgency and frequency*. The journal of Urology, 2009. **182**: p. 2825-2830.
84. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, *Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study*. Urology, 2011. **78**(1): p. 126-133.
85. Park W e Kim H, *Low-Dose Anticholinergic Combination Therapy in Male Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Overactive Bladder Symptoms*. Lower Urinary Tract Symptoms, 2012. **4**: p. 102-109.

86. Bales GT, Christiano AP, Kirsh EJ e Gerber GS, *Phytherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of wareness and use at the University of Chicago*. Urology, 1999. **54**(1): p. 86-89.
87. Lowe F, *Phytherapy in the management of benign prostatic hyperplasia*. Urology, 2001. **58**(6): p. 71-76.
88. Dedhia R. e McVary K, *Phytherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. The Journal of Urology, 2008. **179**(6): p. 119-125.
89. Dreikorn K, Borkowski A e Braeckman J, *The 4th International Consultation on BPH Plymouth*, in *Other medical therapies*, L. Denis, K. Griffiths, and S. Khoury, Editors. 1998, Health Publications: United Kingdom. p. 633-659.
90. Buck A, *Is there a scientific basis for the therapeutic effects of Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action*. The Journal of Urology, 2004. **172**(5): p. 1792-1799.
91. Weisser H, et al., *Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 alpha-reductase activity in human benign prostatic hyperplasia*. Prostate, 1996. **28**(5): p. 300-306.
92. Hill B. e Kyprianou N, *Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action*. Prostate, 2004. **61**(1): p. 73-80.
93. Vela-Navarrete R., Escribano-Burgos M, Farré AL, Cardoso JG, Manzarbeitia F e Carrasco C, *Serenoa repens treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia*. The journal of Urology, 2005. **173**(2): p. 507-510.

94. Goepel M, et al., *Saw palmetto extracts potently and noncompetitively inhibit human alpha1-adrenoceptors in vitro*. Prostate, 1999. **38**(3): p. 208-215.
95. Cao N, Haynes J e Ventura S, *Saw palmetto is an indirectly acting sympathomimetic in the rat-isolated prostate gland*. Prostate, 2006. **66**(2): p. 115-123.
96. Goepel M, et al., *Do saw palmetto extracts block human alpha1-adrenoceptor subtypes in vivo?* Prostate, 2001. **46**(3): p. 226-232.
97. Boulbes D, Soustelle L, Costa P, Haddoum M, Bali JP, Hollande F e Magous R, *Pygeum africanum extract inhibits proliferation of human cultured prostatic fibroblasts and myofibroblasts*. BJU International, 2006. **98**(5): p. 1106-1113.
98. Levin RM, Riffaud JP, Bellamy F, Rohrmann D, Krasnopolsky L, Haugaard N, et al., *Effects of tadenan pretreatment on bladder physiology and biochemistry following partial outlet obstruction*. The Journal of Urology, 1996. **156**(6): p. 2084-2088.
99. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, Rutks I e Wilt TJ, *Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis*. The American Journal of Medicine, 2000. **109**(8): p. 654-664.
100. Lowe F e Ku J, *Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review*. Urology, 1996. **48**(1): p. 12-20.
101. Wilt T, et al., *Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia*. 2000, Cochrane Database of Systematic Reviews.
102. Galee B e Galee M, *Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms in men*. Ann Pharmacother, 2008. **42**: p. 111-115.

103. McVary K, et al., *Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double blind trial*. The Journal of Urology, 2007. **177**: p. 1071-1077.
104. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M e Ulbrich E, *A randomized placebo controlled study to assess the efficacy of twice daily Vardenafil in the treatment of LUTS secondary to BPH*. European Urology, 2008. **53**(1236-1244).
105. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM et al., *Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. The Journal of Urology, 2007. **177**: p. 1401-1407.
106. Roehrborn C, et al., *Tadalafil administered once a day in the treatment of men with LUTS secondary to BPH; a dose finding study*. The Journal of Urology, 2008. **180**: p. 1228-1234.