



Associação
Portuguesa
de Urologia

Separata
Volume 23
Número 1
2006

Acta Urológica

Urologia e Medicina Familiar

Terapêutica Actual da Hipertrofia Benigna da Próstata

J Cabral Ribeiro, António Pedro Carvalho, Américo Ribeiro dos Santos

Director

Francisco Rolo

Editor

Tomé Lopes

Editores Adjuntos

Branco Palma, Carlos Silva, Francisco Martins, Jorge Ribeiro, José Dias

Medicina Familiar

Terapêutica actual da Hipertrofia Benigna da Próstata

J Cabral Ribeiro*, António Pedro Carvalho**,
Américo Ribeiro dos Santos***

* Assistente Eventual

** Interno Complementar Urologia

*** Chefe e Director do Serviço de Urologia

Serviço de Urologia, Hospital de São Marcos, Braga

Correspondência:
urologia@hsmbraga.
min-saude.pt

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma afecção com prevalência crescente com o envelhecimento atingindo mais de 80% dos homens na 8ª década. Está associada a sintomas miccionais irritativos e/ou obstructivos com um impacto negativo na qualidade de vida e que leva a que mais de 70% destes doentes sejam submetidos a terapêutica médica ou cirúrgica durante a sua vida.

A HBP pode conduzir a complicações como retenção urinária aguda (RUA) ou crónica, hematúria macroscópica, infecções urinárias de repetição, cálculos e divertículos vesicais e insuficiência renal em situações mais avançadas.

Há pouco mais de 15 anos a cirurgia e a *expectativa armada* eram únicas atitudes disponíveis para a HBP. Desde então tem-se verificado uma alteração angular na sua abordagem. A introdução da fitoterapia e, muito importante, o desenvolvimento de terapêutica farmacológica segura e eficaz conquistaram o lugar como atitude de primeira linha no tratamento desta patologia. Abordaremos de forma sucinta as diversas terapêuticas actuais da HBP (fig. 1).

sua qualidade de vida podemos optar por uma atitude expectante e vigilante. Esta atitude é muito diferente do “não fazer nada” constituindo uma oportunidade de, mantendo o doente em vigilância, procurar efectuar uma educação para a saúde. A HBP é altamente prevalente mas nem a sua existência nem o seu volume se relacionam linearmente com a severidade dos sintomas.

É sabido que o aparelho urinário inferior é influenciado (sobretudo os sintomas irritativos) pelo estado de ansiedade do doente o que explica a evolução ondulante da sintomatologia que sofre em muitos casos melhoria espontânea. Pode-se prestar conselhos sobre o estilo de vida, a ingestão hídrica (restrição vespertina pode diminuir a noctúria), evicção de estimulantes com efeito sobre a bexiga (caféina, álcool), uma revisão da comorbilidade e medicação em curso com possível modificação (alterando prescrição ou o horário da sua ingestão, suspendendo fármacos com efeito anticolinérgico). É também a oportunidade para efectuar uma avaliação de risco de progressão sintomática e de despiste e esclarecimento sobre outras patologias urológicas, muitas vezes a verdadeira razão da procura médica, como o carcinoma próstata ou a disfunção eréctil.

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% (1).

Espera vigilante/Expectativa armada

Quando um doente refere queixas miccionais, principalmente se de fraca intensidade e sem impacto na

Figura 1 - Opções de tratamento da HBP

Espera Vigilante
Tratamento farmacológico
Fitoterapia
Serenoa repens 320mg id
Bloqueantes alfa adrenérgicos
Bloqueantes alfa 1
Terazosina 5mg id
Alfazosina 10mg id
Doxazosina 4-8mg id
Bloqueantes alfa 1a-d
Tamsulosine 0,4mg id
Inibidores 5-alfa reductase
Isoenzima tipo 2
Finasteride 5mg id
Isoenzima tipo 1 e 2
Dutasteride 0,5 mg id
Tratamento Interventivo
Prostatectomia aberta
Ressecção transuretral próstata (RTU-P)
Incisão transuretral de próstata (ITU-P)
Tratamento minimamente invasivo e alternativo
Termoterapia transuretral
Electrovaporização prostática transuretral / Ressecção transuretral Bipolar
Vaporização prostática / Enucleação prostática com Laser
Tratamento de Recurso
Algaliação permanente
Dispositivo urinário / Stents

Fitoterapia

Os extractos de plantas activos no tratamento da HBP incluem fitosteróis, fitoestrogéneos, terpenóides, ácidos gordos, lectinas, óleos vegetais, polissacarídeos e flavenóides.

Apesar dos mecanismos de acção não estarem totalmente estabelecidos, tem sido determinada acção *in-vitro* através da inibição da 5-alfa reductase (5-AR), da aromatase, de factores de crescimento, ou através de efeito antiandrogénico/estrogénico, anti-inflamatório ou anti-edematoso (2).

A *Serenoa repens* é a mais utilizada e estudada no tratamento da HBP. Tem efeitos antiandrogénico, anti-inflamatório e antiproliferativo que concorrem para a sua eficácia. Por exemplo, Carraro *et al* (3) verificou, num estudo comparativo, uma redução da sintomatologia aos seis meses semelhante entre os doentes a tomar *Serenoa repens* e finasteride.

Existem outras substâncias de origem vegetal com eficácia na melhoria da sintomatologia (*Pygeum africanum*, *Hypoxis roperii*, *Echinacea purpurea*, *Curcubita pepo*, ...), mas que necessitam de estudos mais completos e alargados para provar a sua eficácia terapêutica.

A eficácia da fitoterapia, nomeadamente do *Serenoa repens*, fundamentado nos estudos clínicos realizados sugere que esta pode ser considerada terapêutica de primeira linha (4).

Alfa bloqueantes

A análise sistemática dos estudos efectuados com alfa bloqueantes (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina e terazosina) comparados com placebo, concluiu que eles têm efeito semelhante entre si e melhores que o placebo (5).

Este grupo de fármacos, os mais prescritos para o tratamento da HBP, actua bloqueando os receptores alfa-1 adrenérgicos no músculo liso existente no estroma prostático, uretra e colo vesical. Adicionalmente, alguns podem actuar a nível medular induzindo a apoptose celular prostática.

O efeito clínico é sentido desde os primeiros dias de tratamento e mantém-se com a manutenção terapêutica, não sendo influenciado pelo tamanho da próstata ou pelo valor do PSA (6). A sua prescrição é recomendada a todos os doentes que necessitem de um rápido alívio dos sintomas, incluindo aqueles com próstatas de

pequenas dimensões. Em geral manifestam uma diminuição de 30-40% dos sintomas e uma melhoria de 16-25% do fluxo urinário máximo (7).

Apesar de efeitos sobreponíveis no tratamento de sintomas da HBP, existem algumas diferenças no perfil de segurança. Por exemplo, a tamsulosina, pelo seu efeito mais selectivo, apresenta menor probabilidade de causar hipotensão ortostática, principal efeito lateral nesta classe de fármacos, mas provoca uma maior incidência de ejaculação retrógrada. Cada fármaco tem os seus efeitos laterais. Se um doente considerar determinado efeito intolerável, pode ser tentado outro da mesma classe.

Inibidores da 5-alfa reductase

A testosterona é convertida pela enzima 5-alfa reductase (5-AR) numa forma mais potente, a dihidrotestosterona (DHT). Existem dois isoenzimas de 5-AR; a tipo 1 presente no fígado, pele, folículos pilosos, glândulas sebáceas e em pequena quantidade na próstata; a tipo 2, responsável pela masculinização do feto, que se encontra na pele genital, folículos pilosos do couro cabeludo e barba, e maioritariamente na próstata.

O finasteride e o dutasteride são inibidores da 5-AR. O primeiro inibe a enzima tipo 2, enquanto o dutasteride inibe ambos os subtipos da 5-AR. Com esta acção provocam uma diminuição de 70 a 90% dos níveis intraprostáticos de DHT, levando a uma redução do tamanho da próstata em cerca de 24% e a um aumento médio de 2,9 ml/s do fluxo urinário máximo (8). Isto conduz a uma melhoria sintomática, e diminui o risco de cirurgia e a progressão clínica da doença (p. ex retenção urinária) (9). Em termos de rapidez de acção, está descrita uma maior rapidez na baixa bioquímica de DHT e no alívio dos sintomas quando usado o dutasteride, em comparação com o finasteride (4 vs 6 meses) (10).

Os efeitos laterais são sobreponíveis nos dois fármacos. São normalmente relacionados com queixas do foro sexual, nomeadamente diminuição da libido, disfunção erétil e ejaculatória e ginecomastia. Estes efeitos indesejáveis tendem a esbater-se com o tempo, e em estudos após um ano de tratamento são sobreponíveis aos do placebo.

Os médicos prescritores devem ter atenção, além da redução para metade do valor do PSA, o facto de serem potencialmente teratogénicos não devendo ser manipulados por mulheres em idade fértil ou ingeridos por homens a tentar procriar.

Embora o alívio sintomático seja mais lento a estabelecer-se (4-6 meses) comparativamente a alfa-blo-

queantes, são fármacos seguros, provocam uma diminuição consistente do volume prostático, reduzem o risco de necessidade cirúrgica, reduzem o risco de retenção urinária e têm um papel preventivo na progressão da doença. Como o seu efeito é dependente do volume prostático, só deve ser utilizado em glândulas aumentadas de volume.

Terapêutica Combinada

Como os bloqueadores alfa-adrenérgicos e os inibidores da 5-AR têm mecanismos de acção diferentes, parece lógico que a utilização simultânea destes provoque benefícios aditivos – rapidez do alívio dos sintomas com os primeiros e diminuição da evolução da doença a longo prazo com os segundos.

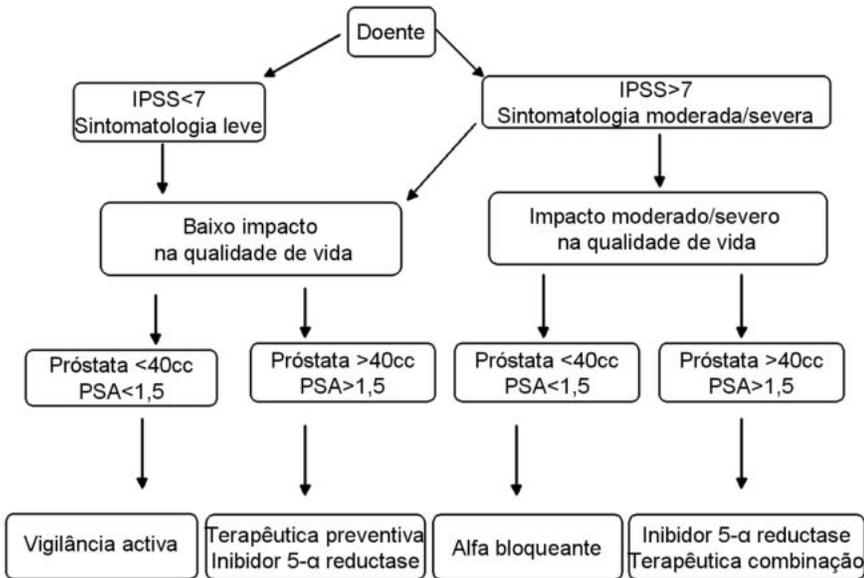
Embora estudos preliminares não evidenciassem esse benefício (11), estudos recentes (12) provaram que a utilização simultânea em doentes com aumento do volume prostático é superior na melhoria sintomática e na diminuição do risco de progressão da doença (menor risco de RUA e cirurgia). Em alguns casos a melhoria sintomática pode persistir após suspensão do alfa bloqueante mas nos doentes com sintomas severos, a terapêutica combinada deve ser prolongada.

Como vimos anteriormente, cada um destes fármacos tem efeitos laterais que diferem entre si. É portanto expectável que quando usados em terapêutica combinada esses efeitos possam aparecer em maior número, devendo haver o cuidado de alterar ou até suspender o fármaco responsável.

Terapêutica ajustada (fig. 2)

Quando se pretende vigiar ou tratar um doente sintomático, o ideal é ajustar a terapêutica baseada numa previsão do risco de progressão da doença. Os factores preditivos de evolução sintomática, extensamente estudados em estudos randomizados e observacionais, são: a idade, o valor de PSA, o volume prostático, o resíduo pós miccional, a severidade da sintomatologia e o fluxo urinário inicial (13). Para doentes com sintomatologia leve, a espera vigilante é uma opção pois muitos deles vão melhorar e/ou não experimentam agravamento. Nos doentes francamente sintomáticos e com necessidade de melhoria rápida impõe-se o alfa bloqueante, associado ou não a inibidores da 5-AR como forma de benefício terapêutico aditivo ou como forma de travar a evolução da doença.

Figura 2 - Tratamento Ajustado



Assim podemos ajustar a terapêutica conforme a probabilidade de progressão sintomática e risco de necessidade de tratamento intervencional. Nos doentes sintomáticos mas com valores baixos de PSA ($< 1,5 \text{ ng/ml}$) e próstatas pequenas ($< 30\text{-}40 \text{ cc}$), não haverá um risco muito elevado de progressão pelo que devemos tratar sintomaticamente (alfa-bloqueantes). Nos casos de valores de PSA superiores a $1,5 \text{ ng/ml}$ e próstatas $> 40 \text{ cc}$ e se sintomatologia mais severa, a atitude deve ser no sentido da prevenção da evolução da doença com inibidores da 5-AR (com ou sem alfa bloqueante) (14, 15).

Terapêutica intervencionista

Actualmente a terapêutica expectante e/ou farmacológica são as atitudes terapêuticas de primeira linha, têm bons resultados no controlo sintomático, baixa incidência de efeitos laterais e permitem em muitos casos evitar/atrasar a necessidade de uma cirurgia. No entanto há doentes em que isto não é possível, pois surgem complicações como, infecções urinárias recorrentes, quadros de retenção urinária refractária, hematúria de origem prostática persistente (resistente a terapêutica com inibidores da 5-AR), litíase vesical, ou persistência ou agravamento da sintomatologia após medicação optimizada, com o inerente impacto negativo na qualidade de vida, e que carecem de tratamento mais invasivo (fig. 3).

A eleição do tipo de atitude intervencionista mais apropriada é uma decisão técnica que concerne ao cirurgião, baseando-se na sua experiência, nas condições particulares do doente e nas disponibilidades técnicas existentes, mas que devem ser amplamente discutidas e ponderadas com o doente.

Cirurgia clássica

A cirurgia aberta por HBP (prostatectomia aberta) é realizada através de uma incisão infraumbilical procedendo-se à enucleação do adenoma por via transvesical ou retropúbica (transcapsular). É a técnica que melhores resultados tem em termos de melhoria sintomática (95%), melhoria de fluxo e menor taxa de reintervenção (2%). No entanto, é a mais invasiva, acompanha-se de hemorragia frequente com necessidade transfusional e uma convalescença prolongada. Reserva-se para próstatas de maiores dimensões ($> 70 \text{ cc}$).

A Ressecção Transuretral (endoscópica) de Prostata (RTU-P) é das cirurgias mais realizadas em Urologia e é a técnica padrão no tratamento cirúrgico da HBP nos últimos 30 anos. O número de procedimentos tem diminuído como reflexo da existência de tratamento farmacológico eficaz e de um maior conhecimento das suas complicações e limitações.

É uma técnica aplicada a próstatas de dimensões inferiores a $60\text{-}70 \text{ cc}$, embora a sua execução seja ope-

rador-dependente, da sua experiência e perícia havendo centros a efectuar RTU em próstatas maiores.

A RTU-P tem uma excelente expectativa de melhoria sintomática (85-90%), de melhoria do fluxo urinário (150%) mas, como todos os procedimentos, tem complicações possíveis. Entre as complicações a curto prazo encontra-se o risco de hemorragia com necessidade de apoio transfusional (4%) e a síndrome pós-RTU (2% - resulta da absorção de líquido de irrigação hipoosmolar) e a longo prazo estão a disfunção eréctil (de novo em 4,2%) e ejaculatória (75% de ejaculação retrógrada), a incontinência urinária (~1%), a estenose uretral e colo vesical e as queixas miccionais recorrentes ou persistentes. Isto condiciona uma taxa de retratamento (médico e/ou cirúrgico) de 7-12% aos 8 anos (16).

A Incisão Transuretral de Próstata (ITU-P) consiste numa incisão transuretral profunda (uni ou bilateral) desde a região do triângulo vesical junto aos meatos ureterais até ao verumontanum prostático, seccionando o colo vesical. É uma técnica de fácil execução, de rápida recuperação e com resultados a curto prazo semelhantes à RTU-P. Aplicável a próstatas de dimensões inferiores a 30cc, apresenta uma morbidade muito menor (menor hemorragia, ejaculação retrógrada em 25-40% e menor tempo de cateterismo). A taxa de falência terapêutica aos 5 anos é de 15%.

Técnicas minimamente invasivas

Como as técnicas clássicas, embora seguras e com os bons resultados a superarem a prova do tempo, estão associadas a uma morbidade não desprezível, tem-se efectuado um esforço de forma a desenvolver técnicas alternativas e minimamente invasivas com o objectivo de, mantendo a sua eficácia e durabilidade, diminuir as complicações, morbidade per-operatória, reduzindo o tempo de internamento e convalescença.

As evoluções da RTU-P clássica encontraram já um lugar nesse armamentário cirúrgico. A electrovaporização prostática consiste na aplicação de uma elevada energia através de uma ansa endoscópica especialmente desenhada que permite simultaneamente vaporizar e dissecar/coagular o tecido prostático permitindo uma melhor hemostase. Estudos comparativos revelam resultados sintomáticos sobreponíveis à RTU-P, com menor hemorragia, menor tempo de cateterização e hospitalização e permite cirurgias a próstatas mais volumosas.

Outra inovação foi a construção de ansas de ressecção para energia bipolar (RTU-P bipolar). Estas permitem a utilização de soro fisiológico na ressecção (elimina-

Figura 3 - Indicações para Tratamento Intervencionista

- Indicações absolutas
 - Insuficiência renal obstrutiva
 - Retenção urinária refractária
 - Litíase vesical
 - Infecções urinárias recorrentes
 - Hematúria refractária prostática (após 5-AR)
- Indicações relativas
 - Falência terapêutica médica
 - Divertículos vesicais
 - Resíduo pós miccional elevado

nando o risco de síndrome pós RTU) e podem efectuar hemostase simultânea diminuindo a hemorragia. Os estudos preliminares são promissores (17).

A termoterapia transuretral consiste na utilização de energia de microondas emitida através de uma antena transuretral que leva a necrose coagulativa do tecido próstata poupando a uretra e tecidos fora do objectivo. É um procedimento de ambulatório administrado sob analgesia local. Apresenta uma melhoria sintomática na ordem de 40-70% e 14-50% no fluxo urinário com o efeito máximo a ser obtido após 3-6 meses. Condiciona períodos de retenção prolongados com cateterismo e uma elevada taxa de retratamento (18).

Tratamento com laser (19)

A introdução da tecnologia laser no tratamento da HBP tem cerca de 15 anos. As diversas técnicas dividem-se conforme actuam por vaporização ou necrose coagulativa do tecido prostático. Se as várias modalidades aplicadas inicialmente não sobreviveram ao tempo (VLAP – *visual laser ablation of prostate*, por pós operatório complicado com sintomas irritativos, cateterismo prolongado por edema e necrose prostática; ILC – *interstitial laser coagulation*, por sintomatologia irritativa, cateterismo prolongado, dor perineal persistente e elevada taxa de reoperação), outras foram evoluindo e perfilam-se como técnicas alternativas à clássica RTU-P; o laser KTP e a enucleo-ressecção prostática com laser holmim.

Vaporização fotoselectiva da próstata com laser KTP (potassium-titanyl-phosphate)

O laser KTP é aplicado em Urologia há mais de 20 anos mas somente após Malek na Mayo Clinic ter iniciado

a aplicação de laser KTP de alta potência (60-80w) através de fibras de disparo lateral a emitirem com comprimento de onda de 532nm o que lhe confere a característica luz verde (*GreenLight laser*). Este tem como características uma penetração óptica de apenas 0,8mm no tecido prostático permitindo uma concentração calorífica elevada em pequena área o que provoca uma vaporização imediata e que adicionada ao efeito de difusão térmica cria uma área de coagulação adicional de 1-2mm. Além disso a sua grande absorção pela oxihemoglobina confere-lhe um efeito hemostático acrescido.

Embora ainda sem dados a longo prazo, os estudos efectuados são-lhe favoráveis referindo a possibilidade de utilização em doentes com risco cardiopulmonar e hipocoagulados (boa hemostase e menor perda sanguínea associada à utilização de soro fisiológico como irrigante), em prostatas volumosas, menor internamento hospitalar e menor tempo de cateterismo.

Relativamente ao Laser Holmium-YAG, a sua aplicação para enucleação/ressecção endoscópica é promissora. A enucleação apresenta-se como alternativa à cirurgia aberta para próstatas volumosas (> 100gr) comparando com esta favoravelmente em termos de morbilidade pós operatória.

Naturalmente quando pretendemos tratar doentes queremos obter a melhoria máxima da sua condição clínica sem os colocar em risco acrescido (anestésico ou cirúrgico) e que o benefício expectável seja largamente compensado face ao risco suportado.

Assim, em casos de co-morbilidade associada significativa, a nossa atitude deve ser no sentido de evitar as complicações graves da HBP (urosepsis, insuficiência renal obstrutiva) contornando o problema através de utilização de dispositivos urinários, sonda vesical, cateterismo intermitente ou a colocação de stents prostáticos.

Bibliografia

1. Roehrborn CG. 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: 445-53
2. Dreikorn K, Borkowski A, Braekman J et al. Proceedings of the Fourth International Consultation of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Plymouth, UK: Health Publications: 1998: 635-59
3. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G et al. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostatic hiperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *Prostate* 1996; 29: 231-40
4. Gerber GS; Fitzpatrick JM. The role of a lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* in the management of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 94 (3): 338-44
5. Chapple CR. Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia – the potential for a 1-adrenoceptor subtype-specific blockade. *Br J Urol* 1998; 81 (Suppl. 1): 34-47
6. Kirby R, Roehrborn C, Altwein JE et al. Impact of prostate size on response to medical therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): results of PREDICT trial. *J Urol* 1999; 161 (Suppl.): 266, A1028
7. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and the tolerability of 1-adrenergic antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hiperplasia. *Eur Urol.* 1999; 36: 1-13
8. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB et al. Long-term 6 year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003, 61: 791-6
9. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T et al Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999, 54: 662
10. Christopher R. Chapple Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician. *BJU Int* 2004; 94, 738-44
11. Kirby RS, Roehrborn CG, Boyle C et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119-26
12. McConnel JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Eng J Med* 2003, 18; 349(25): 2387-98
13. Fong YK, Milani S, Djavan B. Natural history and clinical predictors of clinical progression in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2005, 15:35-8
14. Schalken JA, Isaacs J, Nordling J, Roehrborn CG. Consensus statement: the role of prostatic antigen in managing the patient with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004, 93(supl-1): 27-9
15. Nordling J. Altering disease progression: the key to successful patient management. *BJU Int* 2004, 93 (supl-1): 16-20
16. Nudell DM, Cattolica EV. Transurethral prostatectomy: an update. *AUA update series* XIX: 40-5
17. Satrkman JS, Santucci RA. Comparison of bipolar transurethral resection of prostate with standard transurethral prostatectomy: shorter stay, earlier catheter removal and fewer complications. *BJU Int* 2005, 95:69-71
18. Naspro R, Salonia A, Colombo R, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Update of the minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2005, 14:49-53
19. Naspro R, Salonia A, Cestari A, Guazzoni G, Suardi N, Colombo R, Rigatti P, Montorsi F. A critical analysis of laser prostatectomy in the management of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005, 96:736-9

Rua Nova do Almada, 95 - 3º A - 1200-288 LISBOA - Portugal
Tel. (351) 213 243 590 - Fax (351) 213 243 599
E-mail: apurologia@mail.telepac.pt - Internet: www.apurologia.pt



Associação
Portuguesa
de Urologia

Publicação com o patrocínio


Winthrop
FARMACÉUTICA


Grupo
sanofi aventis
O essencial é a saúde