

Tratamento clínico da hiperplasia benigna da próstata

BERNARDO F. DA S. MOREIRA*
 CARLOS DANIEL O. JAEGER**
 OSCAR S. COSTA E SILVA***
 GUSTAVO PIAZZA TONIAZZO****
 LUIZ CARLOS LETTI MANOZZO****

SINOPSE

Os autores fazem uma revisão do tratamento clínico da hiperplasia benigna da próstata (HBP). As drogas utilizadas foram divididas em dois grupos: agentes que reduzem o tamanho da glândula e os que reduzem o tônus do tecido prostático. O tratamento mais indicado atualmente para a HBP continua sendo a cirurgia, entretanto a abordagem farmacológica tem mostrado uma eficácia crescente com os novos medicamentos recentemente introduzidos.

UNITERMOS: Hiperplasia benigna da próstata, Tratamento clínico.

ABSTRACT

The authors make a review of clinical treatment in benign prostatic hyperplasia (BPH). Drugs used were divided into two groups: agents that reduce the size of the gland and those that reduce the tone of the prostate tissue. The currently indicated treatment for symptomatic BPH remains surgical approach, however clinical treatment by pharmacological agents have showed increasing efficiency, with the new drugs recently introduced.

KEY WORDS: *Benign prostatic hyperplasia, Clinical treatment.*

INTRODUÇÃO

A Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) é a patologia benigna prostática mais comum, desenvolvendo-se histologicamente na população masculina já a partir da terceira década e predominando, na sua forma sintomática, em homens com idade superior a 50 anos. Apesar do progresso da medicina, mais de 350.000 homens são submetidos à ressecção transuretral da próstata (RTU) anualmente nos Estados Unidos (3) (12). Isto implica importante custo econômico aliado a uma morbidade cirúrgica não desprezível.

A HBP tem suas manifestações clínicas iniciais por volta dos 50 anos em 10 a 20% dos homens. Apesar de em 50% deles se observarem, alterações histológicas da doença, estas são mais evidentes nas déca-

das subseqüentes, ocorrendo em praticamente todo o grupo etário acima dos 90 anos (11).

Histologicamente a HBP se manifesta como hiperplasia do estroma fibromuscular e dos componentes glandulares da próstata, muitas vezes com crescimento difuso, nodular, envolvendo a uretra e o colo vesical. Caine (5) propôs que a obstrução infravesical fosse constituída de um componente estático (aumento prostático) e um dinâmico, relacionado ao tônus da musculatura lisa da próstata.

A ressecção transuretral da próstata é o método mais utilizado em todo o mundo para o tratamento desta patologia (13), com baixa mortalidade (cerca de 0,2%) e índice considerável de complicações imediatas (ao redor de 18%), como sangramento, sepse e acidentes embólicos. As complicações tardias são mais raras (estreitamento da uretra, recidiva, esclerose do colo vesical, incontinência urinária, impotência sexual e outras). O custo é elevado (13), representado por honorários médicos e despesas hospitalares. Existem indicações formais para a RTU da próstata, como a retenção completa de urina, o sangramento (hematúria) ou a hiperazotemia por uretero-hidronefrose.

TRATAMENTO CLÍNICO

Todos os aspectos relacionados ao tratamento da HBP, especialmente a terapia cirúrgica, vêm sendo discutidos nas últimas décadas pela alta incidência e custos sócio-econômicos decorrentes. Face a isto, novas alternativas de tratamento estão sendo apresentadas, buscando reduzir a morbidade e minimizar custos. Complementando o estudo de White, de 1895 (15), que observou rápida atrofia do tecido prostático em cem homens submetidos à castração cirúrgica, Huggins e Stevens (1), em 1940, concluíram que os testículos exerciam controle no crescimento do tecido prostático.

Foi o marco inicial no conhecimento de novas opções terapêuticas. Nas últimas décadas foram desenvolvidas várias formas alternativas de tratamento cirúrgico e não cirúrgico (tabela 1).

O tratamento clínico da HBP pode ser utilizado alternativamente ao cirúrgico naquelas situações em que o paciente tem grave risco cirúrgico-anestésico ou

* Professor de Urologia da UFRGS.

** Médico residente em Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

*** Doutorando em medicina da UFRGS.

**** Acadêmicos de medicina da UFRGS.

quando o paciente se encontra fora do grupo de risco maior (retenção completa, hiperazotemia e hematúria).

TABELA 1. HBP — TRATAMENTOS

Cirúrgicos	
1.	Prostatectomia aberta
2.	Ressecção transuretral
3.	Prostatotomia
4.	Espiral de Fabian
5.	Dilatação com balão
Não cirúrgicos	
1.	Hipertermia e termoterapia
2.	Drogas
a.	Drogas redutoras de tônus. Ex.: dibenzilina, prazosin, terazosin.
b.	Drogas redutoras do tamanho
—	Manipulação hormonal. Ex.: estrógenos, análogos LHRH, bloqueadores dos receptores androgênicos, como o ketoconazole, megestrol.
—	Redutores de crescimento. Ex: bloqueadores da 5 alfa-redutase (finasterida).

Entre as drogas utilizadas no tratamento da HBP, destacamos dois grupos: aquelas que reduzem o tônus, atuando fundamentalmente no estroma, e as redutoras de tamanho, que agem no tecido glandular. A dificuldade de se estabelecer parâmetros homogêneos de graduação da doença é um problema importante na escolha do método e da forma de manipulação farmacológica.

Existem variações individuais significativas na sintomatologia e no volume glandular, na histopatologia (glandular e estromal) e também nos estudos laboratoriais (fluxo, urodinâmica, ultra-som, radiologia, endoscopia e biópsia). Logo, próstatas de mesmo volume não são obrigatoriamente iguais do ponto de vista sintomático. Com a finalidade de padronizar estudos clínicos de HBP, criou-se uma escala internacional de avaliação dos sintomas prostáticos, que também pode ser utilizada para análise da resposta terapêutica ao tratamento. Esta escala, porém, não está validada na língua portuguesa (18,19).

DROGAS BLOQUEADORAS DO TÔNUS

Em 1975, Caine, Raz e Zeigler (14) concluíram que a cápsula prostática era rica, tanto em receptores alfa-adrenérgicos quanto em colinérgicos, e a próstata com hiperplasia moderadamente rica em receptores alfa-adrenérgicos, todavia sem receptores beta-adrenérgicos e colinérgicos. A estimulação simpática resulta em contração da camada intrínseca da próstata e sua cápsula. É o componente dinâmico, cuja resposta é mediada fundamentalmente por receptores alfa-adrenérgicos e seus subtipos (5,14). Em situações de estresse, frio e administração de drogas simpaticomiméticas ocorre aumento do tônus simpático, produ-

zindo contração glandular e conseqüente aumento da resistência ao fluxo urinário. Caine e colaboradores, em 1978 (5), usaram fenoxibenzamina, um agente bloqueador adrenérgico não seletivo em pacientes com HBP, atingindo melhora do fluxo, diminuição da pressão uretral e redução de resíduo urinário vesical em cerca de 70% dos casos. Devido aos riscos de teratogênese, além de efeitos colaterais relacionados ao bloqueio não seletivo, esta droga tem uso bastante limitado.

Em 1977 foi introduzido o prazosin (8) como alternativa. Bloqueador seletivo alfa-1 adrenérgico, o prazosin é menos potente que a fenoxibenzamina, porém produz significativamente menos reações indesejáveis. Outra droga utilizada é o terazosin, um anti-hipertensivo bloqueador alfa-1 adrenérgico com ação semelhante ao prazosin, contudo com efeitos colaterais menores. A indicação dessas drogas é principalmente àqueles pacientes com pequeno a moderado volume prostático, que tenham riscos significativos com o tratamento cirúrgico, situações em que se identifica aumento de tônus simpático (pós-operatório) e retenção urinária aguda por descarga simpática.

DROGAS REDUTORAS DE VOLUME

Há quase um século, através dos estudos de White (15), que se conhece a interação entre a ação hormonal do testículo e o crescimento de volume da próstata (1). Obviamente, a castração, utilizada como tratamento da HBP no início do século, passou a não ser mais utilizada, ficando reservada para o tratamento do câncer avançado de próstata.

O manejo com hormônios (dietilestilbestrol) também tem importantes restrições. Além destas drogas produzem efeitos feminilizantes significativos, geram impotência sexual e aumentam os riscos de acidentes tromboembólicos. Com frequência os pacientes se queixam de cefaléia e fogachos (2).

Os análogos LHRH reduzem os níveis de testosterona por bloqueio central, diminuindo significativamente a produção de LH e conseqüentemente a de testosterona pelas células de Leydig. Com esse mecanismo até 67% dos pacientes experimentarão redução dos sintomas obstrutivos (2). Estas substâncias também causam efeitos colaterais importantes relacionados à redução sérica de testosterona, além do custo elevado. Alguns trabalhos têm demonstrado pouca ou nenhuma melhora do fluxo urinário, ressaltando as reações indesejáveis (4,10).

Alternativa são os antiandrogênicos (flutamida, ciproterona e nilutamida). A flutamida é um antiandrogênico não esteróide que bloqueia a penetração de testosterona na célula e a ligação de di-hidrotestosterona (DHT) — receptor à cromatina nuclear. Existem alguns trabalhos na literatura que demonstram redu-

ção dos sintomas, apesar de não ter ocorrido melhora do fluxo urinário.

Esta droga não parece aumentar os riscos de embolismos e impotência sexual, como ocorre com os estrogênios. Ela exige três tomadas diárias para a manutenção de níveis séricos adequados, o que encarece o tratamento e reduz a adesão.

A ciproterona é um esteróide inibidor da produção de testosterona e da ligação periférica DHT-receptor. Tem ação mais eficiente que a flutamida, por sua ação central (bloqueio do LH), impedindo a síntese de testosterona (2,9).

A procura de uma nova droga mais eficiente, mais seletiva e que diminuísse significativamente os efeitos adversos dos fármacos até então conhecidos, levou ao entendimento de que o antagonismo seletivo da DHT produzia efeitos significativos na redução do volume prostático, sem conduzir os pacientes às complicações verificadas com outras drogas, especialmente os estrogênios. A finasterida (16) inibe a transformação de testosterona em DHT ao bloquear a ação da enzima 5 alfa-redutase. Um estudo multicêntrico realizado com 895 pacientes demonstrou redução do volume prostático em três meses de uso da droga. Após 12 meses de tratamento com 5 mg por dia de finasterida, a redução média de volume foi de 19%. Também houve alívio dos sintomas urinários obstrutivos e irritativos. A droga foi bem tolerada no grupo de estudo. O efeito colateral mais comum do fármaco foi disfunção sexual e os riscos a longo prazo permanecem desconhecidos (16). Portanto, a finasterida constituiu-se em uma arma promissora no manejo farmacológico da HBP.

CONCLUSÕES

O mecanismo de desenvolvimento da obstrução infravesical em homens com HBP permanece indeterminado, apesar dos crescentes avanços no conhecimento da glândula e no tratamento farmacológico da HBP sintomática.

O tratamento cirúrgico (RTU da próstata) continua sendo o mais correntemente utilizado. Ainda é difícil imaginar que qualquer terapia farmacológica produza redução na obstrução infravesical comparável à prostatectomia; por outro lado, a efetividade do tratamento cirúrgico não reduz o importante papel do tratamento não cirúrgico da HBP sintomática. A experiência clínica obtida com agentes farmacológicos que reduzem o tamanho do tônus da próstata indicam efetividade no manejo da obstrução infravesical. Naturalmente, a função real da privação androgênica e

bloqueadores alfa-adrenérgicos deve ser melhor esclarecida. A tendência atual do tratamento farmacológico de pacientes com hiperplasia estromal primária é a associação de alfa- bloqueadores com agentes redutores do volume prostático, como a finasterida. Face às diversas modalidades terapêuticas para a HBP, cabe ao urologista identificar o melhor tratamento para cada caso, incluindo avaliação dos sintomas e condições médicas gerais do paciente e a seguir a análise crítica da eficácia e morbidade relativas a cada opção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Huggins C, Stevens RA. The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man. *J Urol* 1940; 43: 705-14.
- Kane MM, Fields DW, Vaughan ED. Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Urology* [suppl.] 1990; 36: 5-12.
- Freire GC. Considerações sobre o tratamento farmacológico da hiperplasia prostática benigna. *J Bras Urol* 1992; 18: 71-7.
- Peters CA, Walsh PC. The effect of nafarelin acetate, a luteinizing hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1987; 317: 599-604.
- Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986; 136: 1-4.
- Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: I. development. *J Urol* 1979; 122: 665-8.
- Mc Connell JD, Wilson JD, George WF, et al. An inhibitor of 5 alpha-reductase, MK-906, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with prostatic hyperplasia. *J Urol* 1989; 141: 239 A.
- Hedlund H, Andersson KE, Ek A. Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. *J Urol* 1983; 130: 275-8.
- Scott WW, Wade JC. Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cytoprone acetate. *J Urol* 1969; 101: 81-5.
- Keane PF, Kiely ET, Williams G, Stamp G. Response of the benign hypertrophied prostate to treatment with LHRH analogue. *Br J Urol* 1988; 62: 163-5.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-9.
- Lepor H. Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1989; 141: 1283-9.
- Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989; 320: 1120-4.
- Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975; 47: 193-202.
- White JW. The results of double castration hypertrophy of the prostate. *Ann Surg* 1895; 22: 1-8.
- Gormley GJ, Stoner ES, Bruskevitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1185-91.
- Ellis W, Brawer M. PSA in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. *Urol Clin NA* 1993; 20: 621-5.
- Barry M, et al. The american urological association symptom index for the benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 1549-57.
- Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL, Mc Connell JD, Sihelnik SA, Winsfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of the benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993; 150: 351-8.