

# Índice

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>2</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>PALAVRAS-CHAVE.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA.....</b>	<b>6</b>
<i>EPIDEMIOLOGIA .....</i>	<i>7</i>
<i>FISIOPATOLOGIA .....</i>	<i>7</i>
<i>DIAGNÓSTICO .....</i>	<i>9</i>
<b>ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA .....</b>	<b>10</b>
<b>OBJECTIVO: .....</b>	<b>12</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
<b>WATCHFUL WAITING.....</b>	<b>15</b>
<b>TERAPÊUTICA MÉDICA .....</b>	<b>17</b>
<i>Alfa-bloqueantes.....</i>	<i>17</i>
<i>Inibidores da 5-alfa-reductase.....</i>	<i>22</i>
<i>Fitoterapia .....</i>	<i>27</i>
<i>Outros tratamentos médicos .....</i>	<i>29</i>
<i>Terapêutica de combinação.....</i>	<i>31</i>
<b>TERAPÊUTICA INVASIVA.....</b>	<b>35</b>
<i>Cirurgia aberta.....</i>	<i>35</i>
<i>Cirurgia endoscópica .....</i>	<i>37</i>
<i>Ressecção transuretral da próstata .....</i>	<i>37</i>
<i>Incisão transuretral da próstata.....</i>	<i>38</i>
<i>Electrovaporização transuretral da próstata.....</i>	<i>39</i>
<i>Eficácia do tratamento cirúrgico.....</i>	<i>40</i>
<i>Complicações do tratamento cirúrgico.....</i>	<i>42</i>
<b>TÉCNICAS MINIMAMENTE INVASIVAS.....</b>	<b>44</b>
<b>LASER.....</b>	<b>44</b>
<i>Transrectal high-intensity focused ultrasound.....</i>	<i>48</i>
<i>Transurethral needle ablation.....</i>	<i>49</i>
<i>Transurethral microwave thermotherapy.....</i>	<i>50</i>
<i>Terapêutica ajustada .....</i>	<i>51</i>
<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>56</b>

## ABREVIATURAS

5ARI: inibidor da 5-alfa-reductase

A1AR: receptor alfa1-adrenérgico

DHT: dihidrotestosterona

EcoTR: ecografia transrectal

HBP: hiperplasia benigna da prostata

IIH: índice de impacto da hiperplasia benigna da prostata

IPSS: *score* internacional de sintomas prostáticos

ITUP: incisão transuretral da prostata

LUTS: sintomas do trato urinário inferior

PDE5I: inibidores da fosfodiesterase tipo 5

PSA: antígeno específico da prostata

RTUP: ressecção transuretral da prostata

TUMT: *transurethral microwave thermotherapy*

TUNA: *transurethral needle ablation*

VTUP: electrovaporização transuretral da prostata

WW: *watchful waiting*

## RESUMO

**Introdução e objectivos:** A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma condição clínica muito prevalente nos homens a partir dos 40 anos, atingindo mais de metade da população masculina na sétima década de vida e a quase totalidade na oitava década. Os sintomas relacionados com esta patologia causam, frequentemente, prejuízo significativo à qualidade de vida destes doentes. O objectivo da presente revisão é resumir a literatura actual sobre a patologia, com enfoque para o tratamento médico e cirúrgico da HBP.

**Material e métodos:** Realizamos uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline/PubMed de artigos científicos, revistos pelos pares, relacionados com o tratamento médico e cirúrgico da HBP.

**Resultados:** A avaliação inicial do doente com HBP deve compreender a anamnese com aplicação do *score* de sintomas prostáticos internacional (IPSS), exame físico com toque rectal, avaliação laboratorial (PSA sérico, exame de urina e função renal), além de métodos de imagem e urodinâmica para casos seleccionados. O tratamento inicial para casos ligeiros e moderados é médico, com o uso de alfa-bloqueadores ou inibidores da 5-alfaredutase, ou ainda a combinação de ambos. Doentes que não respondem ao tratamento médico, com sintomas graves ou que desenvolvem complicações da HBP devem ser considerados para tratamento cirúrgico. Este consiste em cirurgia aberta para próstatas de grande volume, ressecção transuretral para próstatas menores, além de outros tratamentos invasivos menos disponíveis. A observação expectante deve ser ponderada naqueles doentes cuja qualidade de vida está pouco afectada, com uma HBP não complicada e com sintomas ligeiros.

**Conclusão:** Em conclusão, a HBP é doença com alta prevalência, cujo tratamento deve ser individualizado e instituído antes do surgimento de complicações maiores.

## **ABSTRACT**

**Background and objectives:** Prostate benign hyperplasia is a very common clinic condition in males after 40, reaching more than half of the male population in the seventh decade of life and almost all the population in the eighth decade. Symptoms related to this condition frequently cause a significant quality of life deterioration. The objective of this review is to summarize the literature about the current options for prostate benign hyperplasia management, that is, with special consideration to medical treatment and surgical treatment.

**Evidence acquisition:** A literature search of peer-reviewed scientific papers related to prostate benign hyperplasia medical treatment and surgical treatment was conducted in the Medline/PubMed data base.

**Evidence synthesis:** The initial clinical evaluation of the patient should include symptom quantification by applying the international prostate symptom score, physical examination with digital rectal exam, analitic evaluation (serum PSA, urinalysis, renal function), and imaging and uridynamic data for selected patients. Men with mild to moderate symptoms should receive medical treatment initially by using alpha-blockers or 5-alpha-reductase inhibitors or a combination of both. Patients not responsive to medical treatment, with severe symptoms or patients presenting with disease related complications should be considered for surgery. This treatment approach consists of several options, open prostectomy for larger prostates, transurethral resection for smaller prostates, and others invasive treatment usually less available. Watchful waiting should be weighted on those patients who are not too bothered by their symptoms.

**Conclusions:** Prostate benign hyperplasia is a highly prevalent condition that should be treated in an individualized manner and initiated before the development of complications.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Hiperplasia benigna da próstata, sintomas do trato urinário inferior, alfa-bloqueadores, inibidores da 5-alfaredutase, prostatectomia aberta, ressecção transuretral da próstata.

## INTRODUÇÃO

### HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

A HBP é um diagnóstico histológico que se refere ao aumento da proliferação de células de músculo liso e células epiteliais da zona de transição (Figura 1) (1). Na prática clínica traduz-se por um conjunto de sintomas denominados colectivamente de STUI, sintomas do trato urinário inferior, ou pela sigla LUTS, em inglês, anteriormente denominados prostatismo e que incluem a obstrução ao fluxo urinário.

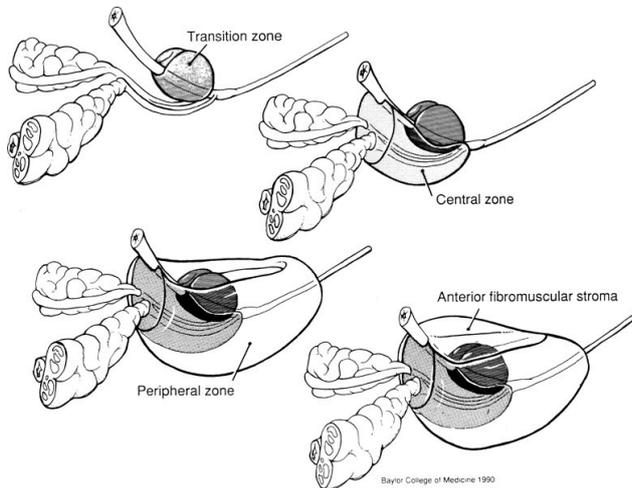


Figura 1. Anatomia zonal da próstata (Adaptado de Baylor College of Medicine).

A definição de HBP resultará de uma combinação destes parâmetros (aumento de volume, hiperplasia histológica e sintomatologia), podendo estar todos presentes ou alguns apenas.

## **EPIDEMIOLOGIA**

É amplamente reconhecido que a HBP é uma das condições clínicas mais frequentes que afectam o homem. No entanto, a prevalência clínica da HBP continua a ser difícil de determinar. Cerca de 60% dos doentes na sétima década de vida apresentam manifestações de intensidade variável do ponto de vista clínico, relacionados com a HBP (2). A prevalência de LUTS, sintomas moderados-severos ocorrem em aproximadamente 15% dos homens entre os 40-49 anos e em aproximadamente 30% dos homens com mais de 70 anos (3-5). A proporção de homens com sintomas moderados-severos duplica por cada década de vida (5).

## **FISIOPATOLOGIA**

A próstata aumenta inexoravelmente de volume com o avançar da idade de uma forma dependente do estado hormonal e constituem os únicos factores de risco que foram provadamente associados com o desenvolvimento da HBP (6, 7).

O processo hiperplásico resulta de um desequilíbrio entre a proliferação celular, de células epiteliais e de componentes do estroma, e a apoptose celular (8). O principal responsável por este desequilíbrio da homeostasia celular e estímulo à proliferação celular é a dihidrotestosterona (DHT) (9, 10).

A testosterona é convertida em DHT por uma enzima esteróide, a 5-alfa-reductase (9). Deste modo, a actividade da 5-alfa-reductase determina a quantidade de DHT disponível na próstata e, conseqüentemente, modela o seu crescimento, definindo o componente estático ou mecânico da obstrução da uretra. A 5-alfa-reductase é, compreensivelmente, um importante alvo terapêutico.

O componente dinâmico da obstrução é condicionado pela estimulação simpática que causa contracção de células musculares lisas prostáticas e uretrais e explica a variabilidade de

apresentação sintomática entre os doentes. A actividade simpática na próstata é essencialmente moderada pelos receptores alfa1-adrenérgicos (A1AR) que também são expressos na uretra, na medula vertebral e na bexiga. No estroma da próstata predomina o subtipo alfa1a (11, 12). O bloqueio reversível destes receptores será capaz de modificar o componente dinâmico da HBP.

O padrão histológico na HBP é o fibroadenomatoso. O estroma é composto por diferentes quantidades de colagénio e de músculo liso e estas diferenças de composição histológica da próstata constituirão um aspecto determinante para a resposta da HBP às diferentes estratégias de tratamento médico (Tabela 1). A eficácia do tratamento médico será baixa nos doentes com quantidades elevadas de colagénio. A eficácia do tratamento médico não pode, no entanto, ser prevista de forma segura.

Tabela 1. Composição celular da próstata em homens com HBP (Adaptado de Lepor 2005).		
	% área	
Componentes do tecido	Média	Intervalo
Tecido conjuntivo	38.6	16.1-56.1
Músculo liso	38.8	20.2-59.3
Epitélio	11.9	4.3-24.8
Lúmen	11.3	5.3-21.9

As evidências mais fortes sobre o carácter progressivo da HBP provêm do estudo de Olmsted County (13) e do estudo PLESS (14). Os factores de risco favorecedores da progressão da doença são a idade superior a 70 anos, o volume prostático superior a 30 cc e um valor plasmático de PSA superior a 1.5 ng/mL. Estes parâmetros podem potencialmente ser usados durante o processo de selecção da melhor terapêutica. Os doentes que mostrem sinais de uma progressão da doença mais pronunciada poderão beneficiar de estratégias

preventivas. A mesma estratégia poderia ser empregue naqueles doentes que têm um risco superior de progressão da doença, por se identificarem os factores de risco referidos (15).

## DIAGNÓSTICO

### Clínica

O diagnóstico da HBP é, em última análise, histológico, contudo na prática clínica trata-se frequentemente de um diagnóstico presumido com base na apresentação de sintomas associados a esta patologia.

A avaliação inicial deve incluir a recolha de uma história clínica detalhada e um exame físico dirigido que são a base fundamental do diagnóstico.

Alguns questionários e índices de sintomas foram desenvolvidos com a intenção de uniformizar e objectivar a severidade da doença. Estes métodos podem constituir ferramentas úteis de auxílio à monitorização da gravidade e evolução da doença. Entre estes cabe destacar o IPSS (*International Prostate Symptom Score*) (16).

### Exame físico

O exame físico deverá avaliar a região supra-púbica na procura de sinais de distensão vesical e um toque rectal, o qual é imprescindível em homens com LUTS. O toque rectal ajuda a estimar o volume de próstata que é determinante para escolher a terapêutica a ser instituída (15).

### Exames auxiliares de diagnóstico

Os exames complementares de diagnóstico incluem uma sumária de urina com análise microscópica do sedimento urinário, a determinação do PSA sérico, geralmente recomendada a todos os casos de HBP e ainda métodos de imagem, em particular ecografia-transrectal, (EcoTR), fundamental determinar o volume deste órgão para uma selecção adequada da estratégia terapêutica.

Outros exames a ter em conta são a fluxometria e o estudo pressão-fluxo (15). Existem outros exames a considerar tal como a determinação do resíduo vesical pós-miccional e a uretrocistoscopia.

## **ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA**

Embora os LUTS secundários à HBP não acarretem risco de vida, pelo menos frequentemente, o impacto desses sintomas na qualidade de vida do doente podem ser significativos e não devem ser subestimados. Constituem igualmente considerações importantes a ter na abordagem terapêutica da HBP e para a decisão de quando o tratamento deverá ser iniciado. Tradicionalmente o objectivo principal do tratamento tem sido aliviar os LUTS *incomodativos* que resultam do aumento da próstata. Mais recentemente, o tratamento também tem sido focado na alteração de progressão da doença e na prevenção das complicações que podem ser associadas à HBP/LUTS.

Aproximadamente até ao início da década de noventa do século passado, a terapêutica disponível para a HBP era o WW, a RTU-P e a prostatectomia aberta. No entanto, desde então tem-se verificado uma alteração na abordagem da HBP devido à natureza invasiva e às potenciais complicações de alguns destes tratamentos. Emergiram diversas alternativas de terapêutica farmacológica, segura e eficaz, que conquistaram o lugar como atitude de primeira

linha no tratamento desta patologia e possibilitaram atrasar o recurso à cirurgia ou mesmo, em certos casos, evitá-lo (15, 17).

Ao nível do tratamento médico, a abordagem terapêutica reside basicamente em três classes de medicamentos: os inibidores da 5-alfa-redutase, os alfa-bloqueadores e os agentes fitoterapêuticos. Os dois primeiros grupos de fármacos actuam pela atenuação da estimulação androgénica da proliferação prostática e pela inibição do tónus simpático da próstata e do colo vesical, respectivamente, e constituem as abordagens farmacoterapêuticas de maior consenso na prática clínica. Têm surgido outras terapêuticas farmacológicas recentes como os fármacos anti-muscarínicos e os inibidores da fosfodiesterase. Os aspectos distintivos de cada uma dessas classes serão analisados de seguida.

Os doentes candidatos a este tipo de terapia devem manifestar sintomas incomodativos com impacto para a qualidade de vida, a ponto de o doente estar na disposição de se comprometer com um tratamento, possivelmente, para o resto da vida. Se o doente informado aceitar os eventuais riscos associados, a terapia médica deve ser instituída, com uma vigilância clínica próxima. Se a terapêutica médica se mostrar ineficaz o doente deverá ser indicado para tratamento cirúrgico.

Actualmente a atitude terapêutica de primeira linha a adoptar para o tratamento da HBP é o WW e o tratamento farmacológico. Ambas as alternativas mostram bons resultados no controlo sintomático, baixa incidências de reacções adversas e permitem em muitos casos evitar ou atrasar a progressão da doença e o recurso à cirurgia. Contudo há doentes em que estes resultados não são alcançados e requerem um tratamento invasivo.

A indicação mais frequente para tratamento cirúrgico é o agravamento dos LUTS refractário à terapêutica médica (18, 19). As outras indicações absolutas para o tratamento cirúrgico, que acarretam irremediavelmente um impacto negativo na qualidade de vida destes

doentes, são: quadros de retenção urinária refractária e/ou recorrente, hematúria de origem prostática persistente que resiste à terapêutica com os 5ARIs, insuficiência renal, litíase vesical ou divertículos volumosos ou sintomáticos, e infecções urinárias recorrentes (prostatites, cistites, pielonefrites) (15). O volume aumentado de urina pós-micção também pode ser utilizado como uma indicação para a cirurgia, mas não está definido nenhum valor de referência e a variabilidade intra-individual é significativa.

As alternativas terapêuticas intervencionistas actualmente disponíveis com as quais há mais experiência e que estão melhor estudadas são a ressecção transuretral da próstata (RTUP), a incisão transuretral da próstata (ITUP) e a prostatectomia aberta, que constituem as alternativas cirúrgicas convencionais. Existem outras técnicas cirúrgicas disponíveis, entre as quais se destaca a vaporização transuretral.

A eleição da melhor alternativa de tratamento cirúrgico é uma decisão técnica da responsabilidade do cirurgião com base na sua experiência, nas condições particulares do doente e nos meios técnicos disponíveis localmente, para a qual é imprescindível a vontade do doente, com o qual devem ser amplamente discutidas e ponderadas as opções de tratamento, em particular as opções de tratamento cirúrgico.

## **OBJECTIVO:**

Nesta revisão propusemo-nos a abordar as diversas alternativas, baseadas na evidência, para o tratamento médico e cirurgico da HBP disponíveis actualmente.

## MATERIAL E MÉTODOS

Procedemos a uma revisão bibliográfica de artigos científicos seleccionados através de uma pesquisa bibliográfica efectuada na base de dados electrónica PubMed com o objectivo de identificar ensaios clínicos controlados aleatórios, meta-análises e *guidelines* sobre o tratamento de LUTS/ HBP. Damos prioridade a artigos mais recentes e os vários termos que se seguem foram utilizados na recolha do material bibliográfico: *lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia treatment, overactive urinary bladder, adrenergic alpha 1 receptor antagonists, 5 alpha reductase inhibitors, phytotherapy, combination drug therapy, open prostatectomy, transurethral incision, transurethral resection, prostate laser resection and electrovaporization.*

## RESULTADOS

Nos últimos 20 anos, aproximadamente, a cirurgia deixou de ser a única possibilidade de tratamento da HBP que é, inclusivamente, protelada, graças ao sucesso de outras opções terapêuticas eficazes (Tabela 2). A avaliação clínica do doente tem um papel central pelo desenvolvimento de sintomas graves, com impacto na qualidade de vida do doente e determina a necessidade de tratamento. O parâmetro mais importante na escolha inicial da terapêutica é o volume prostático.

Tabela 2. Opções de tratamento da HBP	
<i>Watchful waiting</i>	
Terapêutica médica	5ARI Finasteride Dutasteride
	Alfa-bloqueantes Terasozina Alfazosina Doxazosina Tansulosina Silodosina
	Fitoterapia <i>Serenoa repens</i> Outra fitoterapia
	Terapêutica de combinação
Terapêutica invasiva	Prostatectomia aberta
	RTUP
	ITUP
	VTUP
Técnicas minimamente invasivas	LASER
	<i>Transrectal high-intensity focused ultrasound</i>
	<i>Transurethral needle ablation</i>
	<i>Transurethral microwave thermotherapy</i>
Tratamento de recurso	Algaliação
	Dispositivo urinário/ <i>stents</i>

Os objectivos do tratamento da HBP são educar e tranquilizar o doente em primeiro lugar. E ainda, melhorar os LUTS e o esvaziamento vesical, evitar a hipertrofia e instabilidade do detrusor, evitar a insuficiência renal e prevenir a progressão da doença.

## WATCHFUL WAITING

Muitos doentes com LUTS não referem prejuízo significativo na qualidade de vida e, como tal, poderiam objecto de um programa de vigilância clínica. Contudo, todos os pacientes com LUTS devem ser avaliados antes de iniciar qualquer modalidade de tratamento, de forma a identificar aqueles doentes com complicações que poderiam beneficiar de intervenção terapêutica.

Homens com sintomas leves a moderados, sem evidências de complicações associadas e que não se sentem muito incomodados em relação aos LUTS, menos do que previsivelmente seriam em consequência das complicações do tratamento, podem ser tratados de maneira expectante, *watchful waiting* (WW) na expressão inglesa. Em muitos casos é considerado o primeiro passo no algoritmo terapêutico da HBP e por conseguinte o WW será oferecido como modalidade terapêutica inicial à maioria dos doentes, particularmente àqueles indivíduos mais jovens com uma próstata de baixo volume, sintomatologia ligeira e fluxo urinário relativamente preservado).

É uma estratégia terapêutica viável uma vez que poucos doentes progridem para retenção urinária aguda e complicações como insuficiência renal ou litíase renal, se não forem tratados (20, 21). Mais, os sintomas podem permanecer estáveis durante um longo período e regredirem, inclusivamente (22). Não obstante, esta opção terapêutica não implica a ausência de tratamento farmacológico ou outro, que será implementado perante um agravamento da sintomatologia que o justifique.

Um estudo que comparou o WW com a ressecção transuretral da próstata (RTU-P) em homens com sintomas moderados, demonstrou que aqueles doentes submetidos à cirurgia melhoram a função da bexiga em relação ao grupo de WW (23). No grupo de WW, 36% dos

pacientes necessitaram de cirurgia em 5 anos (23). Por outro lado, aproximadamente 85% dos homens permanecerão no grupo de WW após 1 ano e cerca de 65% em 5 anos (24). O motivo pelo qual alguns homens apresentam agravamento dos sintomas e outros não permanece ainda por explicar. O prejuízo à qualidade de vida e o volume residual pós-miccional parecem ser os melhores predictores para a falha da estratégia expectante.

Deve ser prestada informação ao doente sobre a condição clínica que o afecta, mas também sobre o carcinoma da próstata, com o objectivo de o tranquilizar, uma vez que é por receio desta patologia que o doente muitas vezes recorre ao médicos quando tem sintomas urinários. No entanto, homens com LUTS não tem um risco acrescido de desenvolver cancro da próstata comparativamente a homens assintomáticos da mesma faixa etária (25, 26). O WW implica um acompanhamento médico periódico e os *scores* de sintomas, o impacto dos sintomas na qualidade de vida do doente, o fluxo urinário e o resíduo pós-micção são parâmetros que indicam se a condição do doente se está a deteriorar.

As modificações no estilo de vida fazem igualmente parte do WW porque têm um efeito benéfico nos sintomas e pode atrasar a necessidade de tratamento médico ou cirúrgico. Algumas das alterações preconizadas incluem redução de ingestão de líquidos antes de deitar ou em situações que poderão ser inconvenientes, no entanto o volume ingerido não deverá ser inferior a 1500 mL; as bebidas que contenham cafeína e as bebidas alcoólicas que têm efeito diurético e irritante devem ser evitadas ou ingeridas com moderação; esvaziar prontamente a bexiga à primeira necessidade e com regularidade (esvaziar a bexiga a cada duas horas, ou seja, efectuar uma micção pelo relógio); espremer a uretra após a micção para evitar o gotejamento; rever a medicação (alguns fármacos condicionam sintomatologia obstrutiva como é o caso dos simpaticomiméticos, como os descongestionantes nasais que podem induzir retenção urinaria aguda em doentes com HBP) e substituição por fármacos com

menos efeitos urinários; tratar a obstipação. No entanto, não existe ainda evidência que suporte nenhuma destas medidas.

Os doentes que estejam sob WW devem ter a primeira reavaliação aos 6 meses e depois, anualmente, desde que não haja deterioração dos sintomas ou o surgimento de uma indicação absoluta para cirurgia (15). Essas consultas deverão quantificar os sintomas pelo IPSS e os parâmetros urodinâmicos e o resíduo vesical pós-miccional.

## **TERAPÊUTICA MÉDICA**

### **Alfa-bloqueantes**

Os alfa-bloqueantes foram introduzidos na prática clínica para o tratamento dos LUTS secundários à HBP em 1978, após estudo experimental que demonstrou a predominância de adrenoreceptores no músculo liso da próstata humana e colo vesical (Figura 2), e que o músculo liso, por sua vez, constitui até cerca de 40% dos constituintes celulares da HBP (27). O tônus muscular ao nível da próstata é mediado pelos receptores A1aAR (28).

Esta classe de fármacos é actualmente tratamento médico de primeira linha, sendo o tratamento médico mais comum para os LUTS da HBP (29, 30). Existe um grande número de alfa-bloqueantes disponível no mercado que pode ser classificado de acordo com a especificidade e tempo de semi-vida: a prazosina é um fármaco não selectivo de acção de curta duração, uma vez que bloqueia os três subtipos de receptores A1AR (31). A terazosina, a doxazosina e a alfuzosina são fármacos não selectivos para os subtipos de receptores de acção de longa duração. A tansulosina tem 10 vezes mais afinidade pelos receptores A1aAR e A1dAR do que pelo receptor A1bAR, sendo considerado um antagonista selectivo dos receptores A1AR, tal como a silodosina. Os alfa-bloqueantes diminuem o componente dinâmico da obstrução prostática através do antagonismo que exercem sobre os receptores

alfa1-adrenérgicos responsáveis pelo tónus muscular liso dentro da próstata e uretra, e do colo vesical. Não obstante, os altos níveis destes receptores e de noradrenalina na próstata, relevantes para a função prostática, não é claro que estes mesmos factores sejam os responsáveis directos pela HBP clínica (32). Os alfa-bloqueantes actuam, assim, pela inibição do tónus muscular e melhora do fluxo urinário. Mecanismos adicionais têm sido sugeridos, nomeadamente a indução de apoptose de células do estroma prostático e mecanismos mediados pela espinhal medula (29).

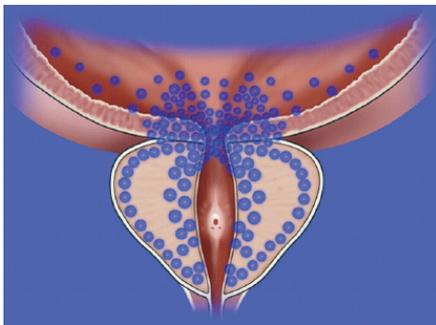


Figura 2. Distribuição dos receptores alfa-adrenérgicos no tracto urinário inferior.

Os alfa-bloqueantes podem ser tomados por via oral e a dosagem depende da meia-vida da droga. A tamsulosina, a alfuzosina, e terazosina e a doxazosina têm a vantagem de toma única diária. Estes dois últimos fármacos podem ter um efeito vasodilatador considerável e como tal, requerem que a dose seja titulada no início do tratamento para evitar esses efeitos indesejáveis. A tamsulosina e a alfuzosina são fármacos mais selectivos para o tracto urinário e não necessitam de titulação das doses no início do tratamento (33).

Todos estes fármacos têm eficácia semelhante, melhoram os sintomas em aproximadamente 35% e o fluxo urinário máximo por 1.8-2.5 mL/s, embora não melhorem as pressões de esvaziamento (34-37). A terazosina, por exemplo, aumentou significativamente o

fluxo urinário máximo e o fluxo urinário médio, mas não alterou o volume da micção nem o volume residual pós-miccional. O fármaco melhorou ainda significativamente os sintomas obstrutivos como os sintomas irritativos (38).

Outro estudo, no caso da doxazosina, e que beneficiou de um número de doentes maior que o estudo anterior, revelou o que o fármaco causou uma melhoria apreciável em relação ao placebo no fluxo urinário máximo, na severidade dos sintomas e no impacto na qualidade de vida (39). A doxazosina foi relativamente bem tolerada, com cerca de 10% dos doentes a abandonarem o tratamento por efeitos adversos contra 4% no grupo placebo.

A eficácia e a segurança da alfuzosina foi estudada num ensaio aleatório, controlado, duplamente cego com 536 doentes (40). Foram constatadas melhorias no IPSS, com um decréscimo médio de -3.5, na fluxo urinário máximo e na qualidade vida. Os efeitos adversos não foram clinicamente relevantes e a hipotensão ortostática teve uma frequência similar no grupo placebo.

O primeiro alfa-bloqueante selectivo a ser alvo de um estudo aleatório, controlado, duplamente cego foi a tamsulosina para estudo da sua eficácia e segurança (41). O estudo demonstrou que a tamsulosina reduz os *scores* de sintomas e aumenta o fluxo urinário máximo. O estudo evidencia também que a tamsulosina é um fármaco bem tolerado, com uma incidência de hipotensão ortostática comparável com a do grupo placebo. Um estudo que comparou a tamsulosina com a silodosina não encontrou quaisquer diferenças em termos de IPSS (42).

Os alfa-bloqueantes não têm nenhum efeitos sobre o volume prostático e não interferem com os valores plasmáticos de PSA. Infelizmente estes fármacos não são específicos para o tecido prostático, bloqueiam os receptores periféricos e dessa actividade inespecífica resulta a maioria das reacções adversas.

Os doentes com LUTS ligeiros poderão ser candidatos a um período de tratamento com um alfa-bloqueante, uma vez que as taxas de sucesso com este grupo de fármacos é superior em doentes com próstatas pouco volumosas (15). A duração ideal do tratamento tem sido debatida. A maioria dos doentes consegue apresentar melhoria dos sintomas e do fluxo urinário em pouco tempo, os sintomas podem melhorar inclusivamente dentro de 48h (29). Os efeitos do tratamento são bem mantidos ao longo do tempo e não há evidências de tolerância ao bloqueio do receptor alfa-adrenérgico após um uso de 6 meses. Uma reavaliação do IPSS necessita de pelo menos 4 semanas de tratamento. Portanto, não se justifica prolongar o tratamento além de 4 semanas em homens que não respondem ao fármaco. Se o fármaco for eficaz, deverá ser administrado de uma forma continuada. Aproximadamente, um terço dos homens não irá apresentar melhoria significativa com o uso de alfa-bloqueantes e, actualmente, não há um método para predizer quais são os homens que irão apresentar uma boa resposta (43).

Estudos prévios comparando o uso de alfa-bloqueantes com o placebo mostraram uma maior probabilidade de sucesso na micção espontânea a seguir à remoção da sonda vesical, na sequência de um episódio de retenção urinária aguda. Este efeito parece ser independente do tipo de alfa-bloqueador estudado (44).

Os alfa-bloqueantes apesar da eficácia demonstrada na redução de sintomas e na melhoria do fluxo urinário não têm, aparentemente, ao contrários dos 5ARI, qualquer impacto na história natural da doença e não reduzem a probabilidade de retenção urinária aguda nem a necessidade de cirurgia à próstata (29).

A eficácia dos alfa-bloqueantes deverá ser avaliada após 6 semanas (15). Se a eficácia do medicamento for comprovada, o tratamento deve ser continuado e uma nova avaliação terá lugar aos 6 meses e, em seguida, anualmente, se o quadro clínico do doente não piorar nem

apresentar indicações absolutas para a cirurgia. As avaliações deverão basear-se no IPSS, nos parâmetros urodinâmicos e no resíduo vesical pós-miccional.

#### Efeitos adversos – alfa-bloqueantes

Os efeitos adversos dos diferentes alfa-bloqueantes variam consoante o fármaco em questão, são geralmente pouco intensos, o que raramente justifica que o doente abandone o tratamento e são pouco frequentes, cerca de 4-10% (31). Os alfa-bloqueantes mais antigos, a terazosina e a doxazosina, fármacos de longa acção, têm efeitos periféricos mais pronunciados de vasodilatação, uma vez que foram desenvolvidos originalmente como antihipertensivos. Em particular, o antagonista não selectivo dos receptores A1AR, terazosina, pode causar astenia, tontura, sonolência, hipotensão, congestão nasal/rinite e impotência (45). A doxazosina pode causar tontura, fadiga, edema, dispneia e hipotensão (46). Os alfa-bloqueantes mais recentes como a tamsulosina e a alfuzosina, têm maior especificidade pela tracto genitourinário. A alfuzosina pode provocar tonturas, cefaleias, náuseas, xerostomia, diarreia e hipotensão (47). Os antagonistas selectivos dos receptores A1AR, tamsulosina e silodosina, parecem favorecer ejaculação retrógada (estes fármacos parecem estar associado à incidência mais elevada desta complicação entre os alfa-bloqueantes) (41, 42). Os efeitos cardiovasculares não são significativos, nomeadamente a elevação na tensão arterial (41, 42, 48). De facto, como referido acima, os efeitos na tensão arterial variam consoante o tipo de inibidor dos receptores A1AR e a maior incidência de efeitos cardiovasculares adversos está associada com a toma dos antagonistas não selectivos dos receptores A1AR (49). Por outro lado, um estudo que comparou o efeito da doxazosina na tensão arterial com a terazosina, mostrou que o efeito é mais pronunciado nos doentes com hipertensos comparativamente aos normotensos, sendo que a incidência de efeitos secundários é semelhante em ambos os grupos de doentes (50).

Os alfa-bloqueantes afectam de forma diferenciada a ejaculação, o que se atribui às diferenças de afinidade pelos subtipos de receptores A1aAR, A1bAR, A1dAR e A1LAR presentes na espinhal medula, no cérebro e nos órgãos pélvicos, os quais, por sua vez, estão envolvidos no controlo da ejaculação (51). A tamsulosina está associada com uma incidência significativa de ejaculação retrógada comparativamente com os outros alfa-bloqueantes (33). A alfuzosina, um alfa-bloqueante não selectivo com maior afinidade pelo tracto urinário não causa ejaculação retrógada, podendo inclusive ter um efeito benéfico (52). A doxazosina não foi ainda suficientemente estudada relativamente à ejaculação retrógada.

### **Inibidores da 5-alfa-reductase**

Os 5ARIs actuam através da inibição da enzima 5alfa-reductase, que converte a testosterona em dihidrotestosterona (DHT), a hormona que constitui o principal estímulo trófico, responsável pela hiperplasia prostática (53). A isoenzima tipo 2, presente preponderantemente no estroma, é a mais importante na próstata e a sua acção é inibida pelo finasteride e pelo dutasteride. Este último fármaco inibe ainda a isoenzima tipo 1 que também é expressa na próstata em menor quantidade, essencialmente no componente epitelial da glândula (9, 54, 55).

A resposta aos 5ARIs deverá ser avaliada às 12 semanas e aos 6 meses, altura em que se espera a redução máxima do volume da próstata (15, 56). Se a melhoria do quadro sintomático for evidente e as reacções adversas não forem significativas, o tratamento deve ser continuado. O doente deve ser avaliado segundo o IPSS, os parâmetros urodinâmicos e o resíduo vesical pós-miccional.

O finasteride e o dutasteride são os únicos fármacos disponíveis que reduzem os níveis de androgénios com um nível de tolerabilidade aceitável.

## Finasteride

O finasteride é o medicamento deste grupo de fármacos que tem sido estudado mais extensivamente no contexto da HBP. Este fármaco actua no componente mecânico da HBP, uma vez que pode reduzir o tamanho da próstata em 20 a 30% nos primeiros três a seis meses de tratamento, alcançando o valor máximo aos 6 meses; pode melhorar o score de sintomas em aproximadamente 15% e pode, também, melhorar a taxa de fluxo urinário de 1.3 a 1.6 mL/s (57).

Um estudo com 6 ensaios clínicos aleatórios mostrou que o volume prostático é um forte predictor do resultado do tratamento e que o finasteride foi mais eficaz em próstatas maiores que 40 mL (58). O efeito que o finasteride tem em reduzir o tamanho da glândula prostática capacita este fármaco para reverter a progressão da HBP (57). Vários outros estudos concluíram que o finasteride reduz significativamente a ocorrência de retenção urinária, com uma redução do risco relativo de 57-59%, e a necessidade de tratamento cirúrgico, com uma redução do risco relativo de 36-55%, nos doentes com LUTS por HBP (59, 60).

Dados de 3 estudos multicêntricos com 4.222 homens, mostraram que os doentes com próstatas maiores e níveis elevados de PSA têm um risco mais elevado para desenvolver retenção urinária e, portanto, apresentam maior benefício com o emprego de finasteride (61). Outro importante benefício do finasteride na prática clínica é o tratamento da hematúria associada à HBP. Vários estudos confirmaram essa alternativa para os doentes com hematúria devida à HBP e que não apresentavam obstrução significativa nem evidência de adenocarcinoma prostático (62-64).

Os efeitos do finasteride a longo termo também têm sido analisados. Doentes tratados com finasteride mantiveram um volume reduzido da próstata, uma melhoria no score de sintomas e um fluxo urinário máximo durante um período de 5 anos (61). Outro estudo, verificou que a eficácia máxima do finasteride ocorria após 6 meses do início do tratamento e que este efeito poderia ser mantido por vários de forma bem tolerada para o doente (65, 66).

O efeito do finasteride na diminuição dos níveis plasmáticos do PSA são conhecidos (67). Assim, torna-se plausível colocar a hipótese que o finasteride mascare a detecção precoce do adenocarcinoma da próstata. Um ano de tratamento com o finasteride (5mg/dia) diminuiu o PSA sérico em 50%, no entanto a proporção PSA livre:total não sofreu alterações (67). O ajuste do valor de PSA ( $PSA \times 2$ ) antes de se efectuarem considerações sobre a possibilidade de uma neoplasia prostática, não altera o potencial predictivo do PSA (68, 69). O finasteride também não teve qualquer efeito ao nível histopatológico na detecção de adenocarcinomas da próstata (70).

Embora o alívio sintomático seja mais lento (6 meses) a estabelecer-se comparativamente a alfa-bloqueadores, são fármacos seguros, provocam uma diminuição consistente do volume prostático, reduzem o risco de cirurgia, 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.

A DHT desempenha um papel no desenvolvimento e progressão do adenocarcinoma da próstata e a administração de um 5ARI como o finasteride, demonstrou que este grupo de fármacos pode prevenir e/ou atrasar o adenocarcinoma da próstata (71). Um estudo clínico aleatório com 18882 doentes, com mais de 55 anos, a tomar 5mg de finasteride diariamente, por um período de seguimento de 7 anos concluiu que a prevalência de adenocarcinoma no grupo tratado com finasteride foi 24.8% menos que no grupo controlo com placebo. No entanto, o finasteride aumentou a frequência de tumores do grau 7-10 de Gleason

comparativamente ao placebo, 6.4% e 5.1%, respectivamente. Por conseguinte, o efeito na melhoria dos sintomas e na redução da prevalência do adenocarcinoma da próstata do finasteride deve ser ponderado tendo em consideração as reacções adversas relacionadas com a função sexual e o risco aumentado de desenvolver neoplasias da próstata de elevado grau.

#### Efeitos adversos – finasteride

Os efeitos adversos do finasteride estão principalmente relacionados à função sexual (67). Segundo o estudo PLESS, os efeitos adversos relatados foram: impotência (8.1%), diminuição da libido (6.4%), diminuição do volume ejaculado (3.7%) e, em menos de 1% dos doentes, outros distúrbios como *rash* cutâneo, ginecomastia e mastalgia (60). Estas complicações não aumentam de intensidade ao longo do tempo e a maioria dos doentes tratados com finasteride não abandona o tratamento por estas razões. Os efeitos negativos sobre a função sexual ocorre preponderantemente durante o primeiro ano de terapia (72).

O finasteride é um medicamento cujo perfil de segurança é semelhante em doentes jovens e idosos com HBP e não foram registadas interacções medicamentosas com importância clínica (73).

Outro estudo mostrou que o tratamento com finasteride por 4 anos não diminuiu a densidade mineral óssea (74).

#### Dutasteride

Os primeiros estudos sobre a eficácia clínica do dutasteride datam de 2002 (55). O finasteride por inibir apenas a 5ARI do tipo 2 reduz a DHT sérica em apenas cerca de 70% e na próstata em cerca de 90% (67). A DHT restante resulta da actividade da 5ARI de tipo 1. O dutasteride é um medicamento que tem uma eficácia 60 vezes superior ao finasteride em

suprimir a isoenzima do tipo 1 e inibe também a isoenzima do tipo 2, o que resulta numa diminuição da DHT sérica em cerca de 90% (75).

A avaliação multicentro, duplamente cega, controlada com placebo, incluiu 4325 doentes, com a condição de terem próstatas com um volume estimado superior a 30 cc, que tomaram uma dose de 0.5 mg/dia de dutasteride ou placebo. Os resultados desses estudos efectuados mostraram que o dutasteride reduz o volume da próstata em aproximadamente 26%. Melhora os sintomas urinários ao cabo de 6 meses, o Qmax é significativamente alterado comparativamente ao placebo após 3 meses e diminui a ainda a incidência de retenção urinária aguda em 57% e a necessidade de cirurgia em 48% (55, 76). Os níveis plasmáticos de PSA são reduzidos pelo dutasteride em aproximadamente 50%, mas não tem qualquer efeito sobre o rácio livre-total de PSA (76).

Outro estudo demonstrou que o dutasteride melhora substancialmente a clínica da HBP medida pelo índice de impacto da HBP (IIH) (77).

O dutasteride tem uma eficácia e tolerabilidade semelhante ao finasteride na supressão das isoenzimas de tipo 1 e de tipo 2, estando descrita uma baixa bioquímica de DHT mais rápida, assim como um efeito mais célere no alívio de sintomas, como referido anteriormente, comparativamente com o finasteride (29). Contudo, enquanto o finasteride e o dutasteride não forem comparados num ensaio controlado aleatório, o efeito adicional da inibição da isoenzima do tipo 1 permanece por clarificar. Embora teoreticamente sejam previsíveis vantagens no uso de dutasteride é preciso ter em conta um eventual aumento nas reacções adversas e são, portanto, necessários mais estudos para avaliar o medicamento (29).

Efeitos adversos – dutasteride

Um estudo que comparou o dutasteride com o finasteride durante um ano concluiu que os efeitos adversos são semelhantes para ambos os fármacos (76). O dutasteride é um fármaco bem tolerado e os efeitos secundários mais comuns são um aumento de incidência da impotência, libido diminuída, disfunções na ejaculação 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.

O dutasteride administrado durante um ano não alterou os valores dos marcadores do metabolismo ósseo, a densidade mineral óssea nem o perfil lipídico (76).

Tabela 3. Comparação entre os inibidores da 5-alfa-redutase e os alfa-bloqueantes.

	<b>Alfa-bloqueantes</b>	<b>Inibidores da 5-alfa-redutase</b>
<b>Mecanismo de acção</b>	Relaxamento do músculo liso	Diminuição do estímulo trófico prostático da DHT
<b>Componente do ciclo miccional</b>	Dinâmico	Mecânico
<b>Início de acção</b>	Rápido (semanas)	Lento (meses)
<b>Volume prostático</b>	Inalterado	Diminui 30% aos 6 meses
<b>PSA</b>	Inalterado	Diminui 50% aos 6 meses
<b>Impacto na história natural</b>	Não	Sim
<b>Reacções adversas</b>	Tonturas, hipotensão, congestão nasal, cefaleias, astenia, ejaculação retrógrada	Diminuição da libido, disfunção eréctil, diminuição do ejaculado, ginecomastia.
<b>Exemplos</b>	Alfuzozina, Doxazosina, Tamsulosina, Terasozina, Silodosina	Dutasteride, Finasteride

## Fitoterapia

O interesse em tratamentos da HBP alternativos aumentou após alguns estudos epidemiológicos terem verificado uma menor incidência de HBP e adenocarcinoma da próstata em populações que ingeriam frequentemente certos compostos de origem vegetal (78). Os extractos de plantas activos no tratamento da HBP incluem fitosteróis, fitoestrogénios, terpenóides, ácidos gordos, lectinas, óleos vegetais, polissacarídeos e flavenóides, no entanto é sempre difícil identificar quais os componentes que têm maior actividade biológica (15, 78).

Apesar dos mecanismos de acção não estarem totalmente estabelecidos, têm sido descritas actividades *in vitro* de inibição da 5-alfa reductase, de inibição da aromatase, de supressão de factores de crescimento ou através de efeito anti-androgénico/estrogénico e anti-inflamatório ou anti-edematoso (78).

A *Serenoa repens* é a mais utilizada e estudada no tratamento da HBP. Tem efeitos anti-androgénico, anti-inflamatório e antiproliferativo que concorrem para a sua eficácia (78). Um ensaio clínico aleatório, com um período curto de acompanhamento, mostrou eficácia clínica para a *Serenoa repens* sem que aumentassem os efeitos adversos (79). Estudos comparativos têm demonstrado uma eficácia semelhante da fitoterapia com as terapêuticas médicas convencionais, foi demonstrada uma eficácia semelhante aos 6 meses entre os doentes a tomar finasteride e *Serenoa repens* (80) e com doentes a tomar um alfa-bloqueante (81).

Existem outras substâncias de origem vegetal com eficácia na melhoria da sintomatologia (*Pygeum africanum*, *Hypoxis roperi*, *Echinacea purpúrea*, *Curcubita pepo*, etc) (78, 82), mas que necessitam de estudos mais completos para provar a sua eficácia terapêutica.

A eficácia da fitoterapia, nomeadamente da *Serenoa repens*, fundamentado em alguns estudos clínicos realizados sugere que esta poderia ser considerada terapêutica de primeira linha (83). No entanto, as evidências actuais não são totalmente unânimes e um estudo clínico aleatório, duplo-cego, que avaliou o efeito de *Serenoa repens* no tratamento da HBP mostrou que não é tão eficaz quanto outros tratamento médicos e não observou qualquer melhoria dos LUTS (84).

Uma análise de 18 estudos permitiu concluir que *Serenoa repens* tem menos efeitos adversos que os tratamentos médicos convencionais e que foi eficaz em diminuir o tamanho

da próstata sem implicar uma alteração nos valores de PSA plasmático (85). Os efeitos adversos são raros, incidência inferior a 3%, e geralmente ocorrem sob a forma de cefaleias e perturbações gastrointestinais.

A informação disponível actualmente não assegura convincentemente a eficácia de muitas preparações fitoterapêuticas. Os diferentes procedimentos de preparação dos compostos, a variabilidade dos produtos (plantas) utilizados e o facto de se desconhecerem os potenciais princípios activos e os seus mecanismos de acção, torna impossível a comparação entre os vários compostos (86). Deste modo, face a esta variabilidade, as preparações de cada um dos fabricantes deveria ser avaliada separadamente. São necessários estudos clínicos aleatórios adicionais, controlados por placebo, antes da fitoterapia poder ser recomendada como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento dos LUTS da HBP (86).

Algumas das reacções adversas descritas, tonturas e astenia, provavelmente, não estarão relacionadas causalmente, apenas com eventos como a vasodilatação e a hipotensão ortostática. Outros mecanismos devem ser considerados em função da localização dos vários subtipos de receptores A1AR em diferentes tecidos, em particular no sistema nervoso central, e das características farmacocinéticas (87).

### **Outros tratamentos médicos**

Os sintomas irritativos podem ser atribuídos a uma hiperactividade do detrusor, cuja contracção ocorre pela acção da acetilcolina nos receptores muscarínicos do músculo liso. Deste modo, os fármacos antimuscarínicos podem reduzir os sintomas irritativos quando estes não são controlados eficazmente por terapias farmacológicas de primeira linha. A utilidade de fármacos como a tolterodina, a propiverina e a oxibutina tem sido explorada para o tratamento de LUTS na HBP (88). Estudos aleatórios, controlados com placebo mostraram uma menor

incidência de episódios de incontinência urinária de urgência e uma redução na polaquiúria, para a tolterodina e para a solifenacina (89, 90). A reacção adversa mais comum foi a xerostomia.

A retenção urinária é uma complicação rara do tratamento com os antimuscarínicos desde que sejam respeitadas as doses clinicamente recomendadas (91).

Os antimuscarínicos podem ser utilizados em associação com outros fármacos, nomeadamente os A1AR, para diminuir a actividade indesejada do detrusor e, assim, diminuir os LUTS e melhorar a qualidade de vida dos doentes (52, 92).

Os LUTS são um factor de risco independente para a disfunção eréctil (93). Os LUTS e a disfunção sexual são altamente prevalentes com o avançar da idade e ambas as condições têm um impacto significativo na qualidade vida dos doentes. Igualmente significativo, são os efeitos colaterais de muitas das farmacoterapias actualmente disponíveis para a HBP que afectam irremediavelmente a função sexual dos doentes. Neste âmbito, os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5I) têm tido uma aplicabilidade que vai para além do tratamento da disfunção eréctil, uma vez que tem mostrado eficácia na melhoria de sintomas em vários estudos (52). Os PDE5I parecem exercer o seu efeito positivo mais sobre o detrusor do que directamente sobre a próstata (51).

Estudos em que foram analisados o sildanefil, o vardenafil e o tadalafil demonstraram uma melhoria significativa nos LUTS, quantificada pelo IPSS, comparativamente ao grupo placebo (94-96). Estes fármacos mostraram melhoria tanto dos sintomas obstrutivos como dos sintomas irritativos, com tradução numa melhoria da qualidade de vida dos doentes. As reacções adversas incluem cefaleias, lombalgia, rubor facial, dispepsia e nasofaringite.

A noctúria é um sintoma com um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. A desmopressina oral em baixa dose, constitui uma alternativa de tratamento eficaz e

bem tolerada para os doentes com HBP que referem um aumento no número de micções nocturnas refractaria a outras medidas e quando está associada a poliúria (97). A terapia prolongada com este fármaco reduz gradualmente o nível sérico de sódio e por isso o risco de hiponatremia é uma possibilidade.

### **Terapêutica de combinação**

A combinação das classes de fármacos disponíveis para o tratamento dos LUTS devido à HBP permite obter o benefício de cada classe. Como os bloqueadores alfa-adrenérgicos e os 5ARI têm mecanismos de acção diferentes, parece lógico que a utilização simultânea destes provoque benefícios aditivos, ou seja, seria expectável uma rapidez no alívio dos sintomas com os primeiros, e alteração da história natural da HBP com uma diminuição da evolução da doença a longo prazo com os segundos.

Vários estudos controlados aleatórios foram efectuados, no entanto os estudos preliminares não evidenciaram o benefício da associação entre as duas classes de fármacos (98-100). Dois estudos recentes, os únicos com uma duração superior a 1 ano (43, 101) 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 do que quando os fármacos são utilizados isoladamente.

Os estudos VA-COOP, ALFIN e PREDICT não conseguiram demonstrar vantagem do tratamento combinado alfa-bloqueante/ 5ARI sobre a monoterapia com alfa-bloqueante ao nível da melhoria de sintomas (98-100). Resultados semelhantes foram alcançados relativamente ao Qmax, em que houve um aumento significativo deste parâmetro nos doentes sujeitos ao tratamento combinado comparativamente ao placebo e ao grupo tratado com 5ARI, mas não face ao grupo tratado unicamente com alfa-bloqueante. Ao invés, a redução do

volume prostático foi mais evidente no grupo com o tratamento combinado e no grupo que tomou 5ARI, sem diferenças significativas entre si. Ao longo do estudo PREDICT a retenção urinária aguda e a necessidade de recorrer a cirurgia no espaço de um ano de tratamento não foi relatada para nenhum doente tratado com terapia combinada (98).

O estudo MTOPS com um período médio de acompanhamento de 4.5 anos, foi o primeiro estudo a demonstrar que a associação finasteride-doxazosina pode ser benéfica sobre a monoterapia no tratamento de LUTS (43). O estudo CombAT com uma duração de 4 anos também reportou uma maior redução no IPSS para o tratamento combinado do que nos tratamentos que receberam monoterapia (101, 102). Os doentes que participaram em ambos os estudos tinham próstatas de volumes grandes. Como referido atrás, quando os LUTS foram tratados por menos de um ano, com a combinação alfa-bloqueante/ 5ARI, sem que tivessem havido consideração pelo tamanho da próstata, foi constatado que não existem diferenças para o grupo tratado unicamente com um alfa-bloqueante.

As vantagens do tratamento combinado a longo termo também se verificaram por avaliação do Qmax e do tamanho prostático. De notar que no grupo tratado apenas com um alfa-bloqueante se verificou aumento do volume prostático no final dos 4 anos, o que reflecte o curso natural da HBP, visto que os doentes tratados com placebo apresentaram incrementos semelhantes (101, 103). Verificou-se uma redução na probabilidade de retenção urinária aguda e de cirurgia tanto no grupo que recebeu tratamento combinado como no grupo 5ARI, sem diferenças significativas entre si (101, 103). O estudo CombAT mostrou ainda que o benefício ao nível da diminuição do risco da retenção urinária aguda e cirurgia nos doentes a receberem tratamento combinado ou dutasteride se tornou aparente a partir do oitavo mês de tratamento (101). Os benefícios do tratamento combinado foram mais pronunciados no estudo CombAT do que no estudo MTOPS, o que pode ser explicado por haver uma discrepância entre o tamanho médio das próstatas dos doentes de um e outro estudo, 36+/-20ml no estudo

MTOPS e 55+/-23ml no estudo CombAT. Por conseguinte são os doentes com próstatas muito aumentadas (ou valores de PSA elevados) que mais beneficiam de um tratamento combinado prolongado com alfa-bloqueante/ 5ARI (104).

Em alguns casos a melhoria sintomática pode persistir após suspensão do alfa-bloqueante, mas nos doentes com sintomas severos a terapia combinada deve ser prolongada (105, 106). Doentes com LUTS e próstatas com um volume ligeiramente aumentado que receberam inicialmente terapêutica combinada com finasteride e um alfa-bloqueante, não sofreram qualquer deterioração nos sintomas depois de descontinuarem o alfa-bloqueante, após 9 a 12 meses de terapêutica combinada (105).

Como referido anteriormente, cada um destes fármacos tem efeitos adversos 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. Os efeitos adversos específicos dos alfa-bloqueantes ocorreram mais frequentemente no grupo da terapia combinada e no grupo dos alfa-bloqueantes do que no grupo dos 5ARI. Por sua vez, os efeitos adversos antiandrogénicos, tal como a disfunção eréctil, libido diminuída e redução do volume de sémen foram mais comuns nos doentes a receberem terapia combinada ou terapia com 5ARI do que aqueles que foram tratados só com alfa-bloqueantes (98, 99, 103). Embora se verifique que os efeitos adversos são mais frequentes nos grupos tratados com a combinação de fármacos do que nos grupos a receber monoterapia, não foram observadas reacções adversas severas em quaisquer dos grupos tratados e as taxas de descontinuação do tratamento foram idênticas nos grupos em consideração (98, 99, 103). Portanto, as reacções adversas não parecem ser um critério a favor ou contra a terapia combinada.

Um aspecto importante a considerar da combinação alfa-bloqueante/ 5ARI é o seu possível efeito no diagnóstico de cancro da próstata e nos níveis séricos de PSA. Os 5ARI

afectam os níveis séricos de PSA e consequentemente dificultam a detecção de cancro prostático, o que tem que ser tido em conta em doentes a fazer terapia combinada (107, 108). Por outro lado o estudo REDUCE sugeriu que o dutasteride pode reduzir o risco de cancro da próstata (109).

A maioria dos estudos que avaliam a eficácia do tratamento combinado de um alfa-bloqueante com um antimuscarínico são ensaios em que o antimuscarínico é introduzido na terapêutica previamente instituída com um alfa-bloqueante, aqui designados por estudos *add-on*. Estes estudos mostraram que os doentes a receber a terapia combinada *add-on* reduziram significativamente o valor de IPSS quando comparado com o grupo tratado unicamente com um alfa-bloqueante (110-112). A eficácia da adição de um antimuscarínico à terapia com alfa-bloqueante parece ser dependente de volume prostático (113). O Qmax parece não sofrer incremento com a terapia combinada *add-on* (110), mas reduz significativamente a frequência de micção das 24h e o número de episódios de urgência diários se comparados com o grupo a fazer só o alfa-bloqueante (110-112).

O estudo TIMES foi o único a comparar a eficácia de placebo, um alfa-bloqueante e da combinação alfa-bloqueante/ antimuscarínico, no entanto para uma duração de apenas 12 semanas (114). Segundo o estudo o grupo de doentes tratado com alfa-bloqueante/ antimuscarínico teve uma melhoria sintomática significativamente mais acentuada e uma redução da frequência de micção nas 24h e de episódios de urgência. No entanto, aqueles doentes com próstatas de menores dimensões mostraram resultados semelhantes quando tratados isoladamente com um antimuscarínico (115). O estudo TIMES sugere que são os homens com próstatas maiores que mais beneficiam de um tratamento de curto termo com alfa-bloqueante/ antimuscarínico.

A terapia combinada com alfa-bloqueante/ antimuscarínico não parece aumentar a frequência de episódios de retenção urinária aguda (110, 111, 114). As reacções adversas

atribuíveis aos antimuscarínicos foram mais comuns no grupo da terapia combinada, no entanto não justificaram um maior abandono da terapia neste grupo de doentes comparativamente ao controlo (114). No entanto a descontinuação do tratamento foi mais frequente nos grupos em que foi adicionado posteriormente o antimuscarínico em relação ao grupo em que foi adicionado o placebo (111). As reacções adversas que se verificaram são idênticas às observadas no grupo da monoterapia e não sofreram potenciação.

Os poucos estudos existentes sobre a combinação alfa-bloqueante/ PDE5I para o tratamento de LUTS foram revistos numa meta-análise (116). A terapia combinada alfa-bloqueante/ PDE5I melhora os sintomas e o Qmax, mas estas diferenças alcançadas não são significativas quando comparadas com os grupos tratados com um alfa-bloqueante apenas ou com um PDE5I (117-119). Do mesmo modo, parece não haver diferenças relativamente a reacções adversas entre os grupos (117).

## TERAPÊUTICA INVASIVA

### Cirurgia aberta

A cirurgia aberta (prostatectomia aberta) é ainda considerada actualmente como uma opção válida para o tratamento de HBP em particular para próstatas de grande volume. A prostatectomia aberta é considerada o *gold standard* para glândulas com um tamanho entre os 80-100 cc, embora urologistas experimentados em técnicas endoscópicas possam, por ventura, realizar RTUP nestes casos (120). É ainda o tratamento de eleição para os doentes que apresentem patologia concomitante que necessite de uma intervenção cirúrgica tal como na litíase vesical e divertículos vesicais (121-123). A prostatectomia aberta é o tratamento de eleição para os doentes que não podem ser colocados na posição de litotomia dorsal necessária para realizar a RTUP. As contraindicações para a prostatectomia aberta incluem a

presença de uma glândula pequena fibrosa, adenocarcinoma da próstata e prostatectomia prévia ou cirurgia pélvica que possa obstaculizar o acesso à glândula.

A prostatectomia pode ser realizada através de uma incisão infraumbilical procedendo-se à enucleação do adenoma por via retropúbica (transcapsular, incisão directa na face anterior da cápsula prostática) ou, mais frequentemente, por via suprapúbica (transvesical, enucleação do adenoma prostático por uma incisão extraperitoneal na metade inferior da parede anterior da bexiga). O método transcapsular permite uma exposição anatómica excelente da próstata, assim como a visualização directa do adenoma durante a enucleação para assegurar a remoção completa e acarreta trauma cirúrgico mínimo para a bexiga, no entanto comparativamente com a manobra transvesical, não é possível aceder directamente à bexiga. Por sua vez a prostatectomia aberta por via suprapúbica é ideal para doentes com um lobo médio da próstata de grandes dimensões com protusão para o interior da bexiga, em doentes que possuam divertículos vesicais clinicamente significativos ou com litíase vesical. Pode ainda ser a melhor opção para homens obesos, nos quais é mais difícil aceder directamente à cápsula prostática. Em contrapartida, a visualização da porção apical da próstata é reduzida em comparação com a via retropúbica, do que pode resultar uma enucleação apical menos precisa o que pode contribuir decisivamente a continência urinária no período pós-operatório.

As variáveis que provavelmente melhor prevêm os resultados da prostatectomia aberta são a severidade dos LUTS, o grau de impacto que estes têm na qualidade de vida do doente (24, 124). É a técnica que melhores resultados tem em termos de melhoria sintomática (95%), melhoria de fluxo e menor taxa de reintervenção (2%) (120). No entanto, é a mais invasiva com necessidade de efectuar uma incisão na linha média inferior, acompanha-se de hemorragia frequente com necessidade transfusional e requer uma hospitalização e convalescença prolongadas.

Mais recentemente, a laparoscopia tem surgido como uma alternativa à prostatectomia aberta em alguns centros. O primeiro procedimento laparoscópico para o tratamento de HBP data de 2002 (125). Foram realizados estudos comparativos com a prostatectomia aberta e as vantagens da laparoscopia estão relacionadas com um menor tempo necessário para levar a cabo a intervenção, menor tempo de convalescença e hemorragias de menores dimensões (120, 126). Resultados semelhantes foram apresentados para a prostatectomia robótica, por exemplo pela utilização do sistema cirúrgico Da Vinci (120). A primeira prostatectomia robótica foi descrita em 1992 (127).

## **Cirurgia endoscópica**

### **Ressecção transuretral da próstata**

A RTUP é das cirurgias mais realizadas em Urologia, cujos trabalhos pioneiros remontam às décadas de 60 e 70 do século passado. É a técnica padrão no tratamento cirúrgico da HBP nos últimos 30 anos, perfazendo cerca de 95% de todas as cirurgias e é o tratamento de primeira linha para próstatas com um volume entre os 30-80 cc (15). O número de procedimentos tem diminuído como reflexo da existência de tratamento farmacológico eficaz e de um maior conhecimento das suas complicações e limitações (120).

A técnica cirúrgica não tem sofrido grandes alterações: o doente é colocado em posição de litotomia e o adenoma é removido por electro-cirurgia por intermédio de um ressectoscópio que efectua a ressecção dos tecidos por intermédio da libertação de energia. O procedimento requer a utilização de um líquido de irrigação que não deve ser condutor, sendo a glicina, o manitol e o sorbitol algumas das soluções mais frequentemente utilizadas (120). Estas soluções não são hemolíticas, no entanto, pelo facto de não serem isotónicas podem causar o síndrome da RTU por hiponatremia, na eventualidade de serem absorvidas em

excesso para a corrente sanguínea. A incidência deste síndrome é superior em casos de procedimentos mais demorados ou em casos em que há perfuração de vasos. O tempo máximo recomendado para este tipo de procedimento não deve exceder os 60 minutos por muito mais tempo e, uma vez que a capacidade máxima de ressecção é ligeiramente superior a 1 cc por minuto está recomendado que as próstatas com um volume superior a 80 cc sejam intervencionadas por outra técnica (15). De ressaltar que a execução do procedimento é operador-dependente, depende da sua experiência e perícia, havendo centros a efectuar RTUP em próstatas maiores. De notar ainda que as complicações na cirurgia e no período pós-cirurgia estão correlacionadas com o tamanho da próstata e com a duração do procedimento.

Existem duas modalidades de RTUP, a monopolar e a bipolar. A RTUP monopolar é a técnica que tem sido utilizada há mais tempo com sucesso, mas as complicações associadas, particularmente o síndrome da RTU, levou ao desenvolvimento da RTUP bipolar. Vários estudos têm sido realizados para comparar a eficácia das duas modalidades (128, 129). A eficácia, quantificada pelo volume de tecido removido por unidade tempo, de um e outro método são semelhantes, no entanto a RTUP bipolar foi associada a hemorragias 34% menores e necessitou de menos transfusões sanguíneas (128). Outro estudo que seguiu os doentes por um período de 4 anos após serem sujeitos a RTUP monopolar ou RTUP bipolar, concluiu não haver diferenças nos sintomas quantificados por IPSS, na qualidade de vida, no Qmax e no resíduo pós-miccional (129). No entanto são necessários estudos com um tempo de seguimento superior para comprovar as eventuais vantagens da RTUP bipolar.

### **Incisão transuretral da próstata**

As primeiras séries significativas referentes à ITUP foram publicados por Orandi (130). Comparativamente com a RTUP é uma técnica mais simples, mais barata e menos

invasiva e podem constituir uma boa alternativa para doentes sem condições gerais ou anestésicas para efectuar outro tipo de cirurgia.

Esta técnica faz uso de uma ansa eléctrica acoplada a um ressectoscópio para efectuar uma incisão longitudinal da glândula prostática, de modo a alargar o colo vesical e a uretra prostática, sem haver necessidade de remover tecido prostático.

Os resultados são equiparáveis aos obtidos por RTUP e foi sugerido que pelo menos metade dos doentes tratados por RTUP podem ser tratados por esta técnica, evitando as complicações da RTUP (131, 132). Este procedimento aparentemente apresenta uma menor probabilidade de complicações, com um risco menor de ocorrência de hemorragias e também de ejaculação retrógrada. No entanto esta técnica tem sido limitada aos casos de doentes com próstatas pequenas (30 cc) e sem lobo médio (130).

### **Electrovaporização transuretral da próstata**

A electrovaporização transuretral da próstata (VTUP) tem sido desenvolvida nos últimos 20 anos como alternativa à RTUP e assenta numa modificação da tecnologia transuretral existente. Os primeiros procedimentos com resultados promissores na melhoria da sintomatologia, foram efectuados pela primeira vez no início dos anos 90 (133), e reclamaram, entre outras vantagens sobre a RTUP, hemorragias menores ou mesmo ausentes e ausência de desequilíbrios electrolíticos .

As ressecções a LASER podem utilizar diferentes tipo de energia: LASER de coagulação (ex.: Nd:YAG), LASER de ressecção (ex.: Ho:YAG) e LASER de vaporização (ex.: Nd:YAG, KTP e *diode*) (120). A VTUP utiliza um LASER de alta energia, muitas vezes o KTP ou *GreenLight* LASER, que penetra no tecido prostático e gera uma concentração calorífica elevada numa pequena área, o que provoca a vaporização imediata (120).

Adicionalmente, o efeito de difusão térmica cria uma área de coagulação adicional. Os níveis de energia podem ser regulados de modo a controlar a coagulação/vaporização. A coagulação causa menos vaporização do tecido e está associada a edema do tecido. A vaporização depende da indução de alterações de temperatura superiores a 100°C, o que causa a desidratação dos tecidos (134). Este efeito causa menos edema dos tecidos circundantes. Além destas potencialidades, a grande absorção pela oxihemoglobina confere a esta técnica um efeito hemostático acrescido.

As indicações actuais para este tipo de tratamento são doentes a efectuar terapia anticoagulante que não pode ser interrompida antes da intervenção, doentes não elegíveis para RTUP e doentes que desejam manter a ejaculação anterógrada (15).

### **Eficácia do tratamento cirúrgico**

Os LUTS melhoram em mais de 70 % com todas as técnicas cirúrgicas referidas, prostatectomia aberta, RTUP, ITUP e VTUP, sendo que destas quatro, a prostatectomia aberta apresenta ligeiramente melhores resultados (24, 121-123, 131, 135, 136). De notar que um estudo recente mostrou que para próstatas grande, com mais de 100 cc, a enucleação com um LASER Ho:YAG alcançou resultados similares aos da prostatectomia aberta com uma incidência significativamente menor de complicações (136).

A RTUP, segundo uma meta-análise, apresentou uma melhoria média dos LUTS de 71% (135). Comparativamente à RTUP, a ITUP apresentou uma taxa de sucesso semelhante ao fim de 12 meses em doentes com próstatas pequenas (<20-30 cc) e sem lobo médio (132, 135). Resultados idênticos aos da RTUP também foram alcançados pela VTUP (135). Esta técnica é uma alternativa viável à RTUP e à ITUP em especial nos doentes com distúrbios de coagulação e com próstatas pequenas.

A ITUP tem, no entanto, várias vantagens sobre a RTUP como menor percentagem de complicações, menor risco hemorrágico e de necessidade de transfusão sanguínea, menor risco de ejaculação retrógrada, menor tempo de cirurgia, menor tempo de convalescença, mas tem uma percentagem insucesso superior à RTUP (120).

A prostatectomia aberta também apresenta o melhor aumento no Qmax, >175% ou entre 8.2-22.6 mL/s (121-123, 135), seguido da VTUP com uma melhoria do Qmax de 155% (135). A RTUP possibilita um aumento do Qmax em 115% (135).

O resíduo vesical pós-miccional é reduzido pelas quatro técnicas cirúrgicas discutidas em quantidades muito similares, entre 55-65%, com a prostatectomia a apresentar o melhor resultado e a ITUP a reduzir o volume pós-miccional em 55% (24, 121-123, 131, 135, 136).

O prognóstico a longo termo para a prostatectomia aberta, RTUP e ITUP é muito favorável. A necessidade de recorrer a uma segunda cirurgia é baixa e situa-se nos 1-2% por ano (24, 121-123, 131, 135, 136). Os dados sobre o prognóstico a longo termo da VTUP são ainda escassos.

Realizado o tratamento cirúrgico o doente pode ser observado passadas 6 semanas para ser informado sobre os achados histológicos, uma informação imprescindível, e para identificar eventuais morbilidades pós-operatórias (15). Um seguimento a longo termo deverá ser calendarizado aos 3 meses para que o doente seja informado sobre o resultado final do tratamento. Se os resultados da cirurgia não foram satisfatórios, o doente deverá efectuar estudos urodinâmicos com análises de fluxo-pressão. Nas referidas consultas é recomendado que o doente seja avaliado pelo IPSS, pela fluxometria e que seja determinado o resíduo vesical pós-miccional. A urocultura é um procedimento opcional.

Nos doentes que apresentem co-morbilidades associadas significativas a ponto de os colocarem em risco anestésico ou cirúrgico acrescido, a atitude a adoptar deverá ser no

sentido de evitar complicações graves da HBP. O problema pode ser contornado através da colocação de dispositivos urinários como a sonda vesical, cateterismo intermitente ou a colocação de *stents* prostáticos.

### **Complicações do tratamento cirúrgico**

A mortalidade da prostatectomia tem decrescido acentuadamente nos últimos 20 anos, cifrando-se em valores inferiores a 0.25% nas séries actuais (135, 137-139). Os dados comparativos sobre o risco de mortalidade da RTUP e da prostatectomia aberta não são consensuais mas possivelmente não existem diferenças entre si (137, 140).

Uma das complicações mais temidas do período intra e perioperatório dos procedimentos transuretrais é o risco de síndrome da RTU que se situa nos 2% e que resulta de um excesso de absorção do líquido de irrigação que provoca desequilíbrios electrolíticos no plasma, entre os quais, uma hiponatrémia. Os principais factores de riscos para o desenvolvimento da síndrome da RTU são hemorragias excessivas com ruptura do sistema venoso, tempo de cirurgia prolongado, a quantidade de líquido utilizado, a pressão do fluido, próstatas de elevado volume, hábitos de tabágicos actuais ou passados e a idade do doente (139). As manifestações clínicas mais comum estão relacionadas com o sistema nervoso e com o sistema cardiovascular: alterações do estado mental, distúrbio visuais, hipertensão arterial, bradicardia, náuseas e vómitos (141). Se esta complicação for detectada durante o procedimento, este deve ser interrompido e deve ser restabelecido o equilíbrio hidroelectrolítico com NaCl e furosemida.

A hemorragia é outra complicação frequente cuja incidência é superior na prostatectomia aberta, uma das principais complicações desta técnica, comparativamente a todos os outros métodos e as transfusões sanguíneas são necessárias mais vezes naqueles

casos (121, 122, 135). Embora as técnicas cirúrgicas modernas tenham permitido reduzir a dimensão da hemorragia e actualmente é incomum haver necessidade por uma transfusão sanguínea (142). No outro extremo, a ITUP e a VTUP, apresentam um risco de hemorragia desprezível (135). Quanto ao método cirúrgico padrão, a RTUP, apresenta um risco hemorrágico intermédio e requer transfusão sanguínea em cerca de 2-5% dos casos.

A perfuração da cápsula durante um procedimento transuretral justifica a sua interrupção e pode ser necessário inclusivamente uma correcção por via aberta, no caso de haver um extravasamento excessivo. Nas séries mais actuais a probabilidade de ocorrer perfuração da cápsula ronda os 4% (143)

As complicações a longo termo que mais frequentemente podem advir da prostatectomia são a incontinência urinária, contractura da colo vesical, estenose uretral e perturbação da função sexual.

A ITUP é a que apresenta menor probabilidade de incontinência urinária de esforço, cerca de 1.8%. A RTUP tem um risco de 2.2% de desenvolver incontinência urinária de esforço e a prostatectomia aberta tem um risco de pelo menos 10% (24, 121-123, 131, 135, 136). A informação existente para a VTUP sobre este tema é limitada, mas um estudo referiu uma taxa de incontinência de 5% (144).

Quanto ao risco de desenvolver contractura do colo vesical e estenose da uretra a ITUP, mais uma vez, tem os melhores resultados com um risco de 0.4% e de 1.7%, respectivamente (24, 121-123, 131, 135, 136). A prostatectomia aberta supera a RTUP com melhores resultados para a contractura do colo vesical, 1.8% *versus* 4%, e para a estenose da uretra, 2.6% *versus* 3.8% (24, 121-123, 131, 135, 136). Os resultados da VTUP são equiparáveis aos da RTUP (135).

Contudo, a complicação a longo termo da prostatectomia deveras mais frequente está relacionada com a função sexual e refere-se em particular à ejaculação retrógrada, cujo risco é reduzido se o colo vesical não sofrer trauma no momento da cirurgia. Esta resulta da destruição do colo vesical e esfíncter dos canais ejaculadores e tem um risco de 80% para a prostatectomia aberta, 60-70% para a RTUP e 40% para a ITUP (24, 121-123, 131, 135, 136). Os dados existentes sobre a disfunção erétil não são tão esclarecedores relativamente à RTUP, em particular. Relativamente à prostatectomia aberta o risco de desenvolver disfunção erétil situa-se entre os 3-5% e é mais comum ocorrer nos doentes idosos do que nos doentes mais jovens (142). Os estudos existentes não encontraram evidências significativas que possam atribuir um risco acrescido de disfunção erétil aos homens que tenham sido sujeitos a RTUP (24, 135).

Os efeitos adversos não urológicos mais comuns incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. A incidência de qualquer um destes ventos é inferior a 1% e a mortalidade resultante é próxima de 0% (145).

## **TÉCNICAS MINIMAMENTE INVASIVAS**

### **LASER**

Foram utilizados vários tipos de LASER no tratamento da próstata como por exemplo o Nd:YAG, o Ho:YAG, o KTP:YAG e o *diode*. A energia pode chegar à próstata por diferentes tipos de fibras e pode ser efectuada a coagulação ou a vaporização do tecido em função do nível de energia utilizado.

As fibras de ângulo recto utilizam um LASER de Nd:YAG em que a fibra óptica é inserida no interior de um cistoscópio e a operação é efectuada por via transuretral com controlo visual directo por parte do cirurgião (146). Os resultados publicados para a

vaporização por LASER, melhoria nos *scores* de sintomas e fluxos, são muito semelhantes aos da RTUP, embora ligeiramente superiores na RTUP (147). Geralmente não é necessária a irrigação do cateter e as hemorragias são de menor dimensão com o LASER Nd:YAG devido à excelente hemostase que este induz, o que parece indicar que se trata de um procedimento mais seguro que a RTUP (148, 149). As desvantagens são a disúria severa e um maior tempo de recuperação até a uma micção normal (148). Até à data nenhum estudo referiu casos de impotência ou incontinência. A ejaculação retrograda foi uma complicação em 22% dos casos. A taxa de retratamento ao ano é de 2%, o que é comparável com os valores atribuídos à RTUP (150).

A limitação mais significativa desta técnica face à RTUP é a ausência de um efeito imediato e a conseqüente necessidade de cateterização por vários dias no pós-operatório (151). Mesmo após a remoção do cateter a melhoria na micção é lenta e a maioria dos doentes não experimenta melhorias antes de 3-4 semanas após o procedimento.

Os doentes com infecções urinárias crônicas e/ou prostatite bacteriana crônicas não são bons candidatos à utilização do LASER Nd:YAG pelo risco de infecção do tecido necrótico que permanece *in situ* (15). Os melhores resultados são obtidos em próstatas de 50-60 g.

Uma inovação recente na electrovaporização por LASER é representada pelo *green light* LASER HPS 120W e pelo XPS 180W que também tem utilidade comprovada em glândulas de volumes superiores a 80g (152, 153). Proporciona melhorias significativas no IPSS e nos parâmetros fluxodinâmicos comparativamente aos valores preoperatórios, resultados esses semelhantes em eficácia à RTUP (154)(161). As complicações intraoperatórias, por suas vez, foram inferiores no grupo que foi tratado com o LASER HPS 120W. Outras vantagens incluem um menor tempo de internamento e também um menor tempo de algaliação.

A terapia com a *Interstitial LASER coagulation* (ILC) utiliza LASER de relativa baixa potência que são conduzidos através de fibras introduzidas num cistoscópio e o assim o procedimento é levado por via transuretral. As fibras podem ser inseridas no local pretendido e a necrose induzida por coagulação é gerada no adenoma poupando a superfície uretral da glândula (155).

Os resultados publicados sobre o ILC são unânimes em afirmar significativas melhorias sintomáticas, no Qmax e na redução do volume da próstata (155, 156). Comparativamente à RTUP os resultados após 12 meses de seguimento foram semelhantes, embora a taxa de retratamento para os doentes tratados por ILC fosse de 8.3% ao ano (155).

A morbidade associada a este método é pouco significativa se excluirmos a incidência de obstrução temporária no período pós-operatório, que podem causar retenção urinária e sintomas irritativos (15). Não foram relatados até ao momento, casos de impotência ou incontinência, embora a ejaculação retrograda seja uma complicação em 0-11.9% dos casos. A taxa de retratamento ao ano é de 15.4% (157).

Os melhores candidatos ao tratamento por ILC são doentes com próstatas pequenas, embora a técnica também seja usada para “reduzir” próstatas grandes e para tratar doentes com obstruções graves (155).

A ILC pode ser encarada como uma alternativa à RTUP em doentes específicos porque pode ser mais vantajosa, com menos morbidade associada. As desvantagens face à RTUP são a necessidade de cateterização no pós-operatório por um período mais longo e a impossibilidade de efectuar biopsia durante a ILC.

A ressecção da próstata por LASER Holmium (HoLRP) é uma técnica minimamente invasiva que utiliza um LASER Ho:YAG (2140 nm) para obter uma zona necrótica por coagulação num raio de 3-4 mm. A potência alcançada pelo LASER permite efectuar a

resseccção do tecido prostático de forma eficiente e precisa e a energia libertada na zona é suficiente para obter uma adequada hemostase (158, 159). Utiliza-se uma solução salina e o adenoma é enucleado retrogradamente e o tecido ressecado é fragmentado e retirado pelo ressectoscópio (158, 160).

Relativamente à RTUP, a HoLRP tem o resultados equivalentes de melhoria da sintomatologia e dos parâmetros urodinâmicos (161). Os doentes utilizados no estudo apresentavam obstrução urodinâmica e possuíam próstatas inferiores a 100 g e embora a HoLRP tivesse necessitado de um tempo superior para efectuar a ressecção (42.1 *versus* 25.8 minutos), o tempo de permanência do cateter (20.0 *versus* 37.2 horas) e de internamento hospitalar no pós-operatório (26.4 *versus* 47.4 horas ) foi menor do que na RTUP (161). Não obstante os bons resultados, um estudo de seguimento por 12 meses, concluiu que confirmou que os mesmos são pouco duradouros (157).

Até ao momento nenhuma complicação severa foi descrita para a HoLRP. A disúria pós-operatória é uma complicação comum, com uma incidência de 10% (158, 161). A ejaculação retrógrada ocorre em 75-80% dos doentes e não foram reportados casos de impotência no pós-operatório (158).

O procedimento não tem limitações específicas significativas para a sua execução, podem ser operadas próstatas virtualmente de todos os tamanhos desde que a experiência do cirurgião o permita, embora a presença de próstatas de volume superior a 100 cc, seja uma contraindicação relativa para o tratamento (158). Os doentes com retenção urinária e aqueles que estejam sob medicação anticoagulante podem ser adequadamente tratados pela HoLRP de forma segura (162).

Em suma, a prostatectomia por LASER é uma alternativa viável para aqueles doentes que não podem realizar a RTUP, que sejam medicados com anticoagulantes e que desejem

manter a ejaculação. A prostatectomia por HoLRP tal como o *green light* LASER HPS 120 e XPS 180, é uma alternativa viável à RTUP, irrespectivamente de qualquer configuração anatómica.

### **Transrectal high-intensity focused ultrasound**

A *transrectal high-intensity focused ultrasound* (HIFU) é a única técnica que permite efectuar a ablação dos tecidos de forma não invasiva, embora necessite de anestesia geral ou sedação profunda. A HIFU utiliza um feixe de ultrassom que destrói o tecido prostatico ao produzir uma região de elevada energia. Para a ablação da próstata no HBP por este método, só a via transrectal está indicada (15).

Os critérios para a selecção de doentes ainda não estão bem estabelecidos uma vez que a literatura é escassa. Os doentes que apresentem pelo menos um dos seguintes parâmetros não poderão ser tratados pela HIFU (15): próstatas com calcificações densas, próstatas com volume superior a 70 cc, distancia do recto ao colo vaical superior a 40 mm, lobo médio de dimensões elevadas e indicação absoluta para cirurgia.

Apresenta uma melhoria dos LUTS em 50-60%, o Qmax aumenta cerca de 40-50% e há uma redução do resíduo vesical pós-miccional (163, 164). No entanto, os doentes apresentam uma taxa de retratamento elevada de cerca de 10% ao ano (165). A informação disponível sobre a qualidade de vida e a função sexual após a intervenção é pobre.

A complicação da HIFU mais poeminente é a retenção urinária prolongada com duração de 3-6 dias. Outras complicações são a hematospermia em 80% dos doentes e infecções urinárias em cerca de 7% dos doentes (15). Não há casos relatados de estenose uretral, incontinença ou necessidade de transfusões sanguíneas. As duas complicações

descritas mais severas a perfuração do colo descendente e uma lesão térmica do recto que necessitou de cirurgia.

### **Transurethral needle ablation**

A *transurethral needle ablation* (TUNA®) é um método que efectua ablação do tecido prostático através de agulhas inseridas transuretralmente e que libertam energia na radiofrequência (166).

Foram ainda estabelecidos poucos critérios de selecção dos doentes, sendo que a TUNA® não deve ser considerada naqueles doentes com próstatas superiores a 75 cc ou obstrução isolada do colo vesical (15).

A melhoria sintomática reportada com a TUNA® está entre os 40-70%, o Qmax apresenta aumento dos valores num intervalo alargado entre 26-121% (167, 168). Por outro lado não existem evidências que a próstata diminua de volume após este tratamento (167, 169). Comparativamente à RTUP, a TUNA® apresenta piores resultados a nível da melhoria de sintomas e no Qmax, mas não apresenta as complicações comumente associadas com a RTUP (170). A taxa de retratamento para os doentes submetidos a TUNA® é elevada, alcançando os 20% num período de seguimento de 36 meses (166).

O procedimento apenas precisa de cirurgia local e, em alguns casos, a sedação intravenosa é igualmente necessária (166). A retenção urinária ocorre em 13.3-41.6% dos doentes e dura por 1-3 dias e ao cabo de uma semana, 90-95% dos doentes estão sem catéter (166). Não são conhecidos casos de incontinência urinária.

## **Transurethral microwave thermotherapy**

A *transurethral microwave thermotherapy* (TUMT) é levada a cabo por um aparelho que gera energia microondas. Esta energia é conduzida por um cateter que é introduzido na uretra e que através de uma antena colocada na extremidade liberta a energia térmica para o tecido prostático circundante. (171, 172). Podem ser seguidos três tipos de protocolos, um de baixa energia, um de alta energia e outro de elevada intensidade de energia.

Os doentes com condições precárias para serem sujeitos a técnicas intervencionistas são bons candidatos para termoterapia, em particular os doentes com retenção urinária podem beneficiar da TUMT (173, 174). Os doentes que devem ser sujeitos aos protocolos de energia elevada são aqueles que apresentam obstrução vesical moderada-severa que tenham próstatas volumosas (175).

Os melhores resultados da TUMT são alcançados quando se usam os protocolos de maior energia, no entanto às expensas de maior morbilidade associada (175-178). Para o protocolo de elevada intensidade de energia os resultados demonstraram que o IPSS foi reduzido de 18.1 para 5.1 e o Qmax aumentou de 9.1 mL/s para 17.8 mL/s (178).

As taxas de retratamento da TUMT são elevadas e ultrapassam os 10% ao ano (179). Aos 5 anos chegam mesmo a alcançar os 84.4%, com os doentes a necessitarem de medicação (46.7%) ou uma intervenção endoscópica (37.7%) (180). Os protocolos de energia mais elevada estão associados a melhores resultados e a taxas de retratamento menores, mas a uma morbilidade superior (181-183).

A TUMT de baixa energia é bem tolerada pelos doentes, em que a maioria refere desconforto perineal, urgência de micção por alguns dias, e hematúria é rara. A retenção urinária é referida em 25% dos casos (172, 181). A TUMT de energias mais elevadas também é bem tolerada, embora os doentes sujeitos a este protocolo necessitem de mais analgesia. A

retenção urinária também é superior na TUMT de alta energia. A mesma tendência se verifica com a ejaculação retrógrada, que é menos frequente na TUMT de baixa energia, 0-11%, e pode atingir os 44% na TUMT de alta energia (172, 181).

### **Terapêutica ajustada**

O tratamento cirúrgico era até algumas décadas o tratamento padrão na HBP, no entanto, mais recentemente, o desenvolvimento de fármacos mais eficazes veio alterar o panorama terapêutico da HBP. Os LUTS melhoram em mais de 70 % com as técnicas cirúrgicas mencionadas enquanto que com os alfa-bloqueantes os sintomas melhoram em aproximadamente 35% e com os 5ARIs o score de sintomas melhora em aproximadamente 15%, com o finasteride, por exemplo. Estes últimos têm a vantagem sobre os alfa-bloqueantes de diminuir o volume da próstata em cerca de 30% em 6 meses e alterarem a história natural da HBP. Têm portanto um efeito na redução da probabilidade de recurso à cirurgia. Apesar da eficácia na redução dos sintomas e do prognóstico a longo termo para a prostatectomia aberta, RTUP e ITUP ser muito favorável, quer as complicações intra e perioperatórias como as complicações a longo prazo associadas a esta opções terapêuticas tornaram o tratamento médico a opção actual de primeira linha para o tratamento da HBP.

Na HBP pouco sintomática ou moderadamente sintomática deve propor-se ao doente alterações no estilo de vida antes de se iniciar o tratamento farmacológico. A decisão sobre a estratégia de tratamento da HBP a adoptar deve levar em linha de conta os factores de risco associados com a progressão da doença. Os factores de risco preditivos de evolução sintomática são a idade, o valor de PSA e o volume prostático (15). Os doentes que apresentam sintomatologia leve e com próstatas pequenas, a espera vigilantes é uma opção pois muitos deles vão melhorar, podem não manifestar agravamento da sintomatologia ou este

pode ocorrer passado muito tempo (Figura 3). Nos doentes francamente sintomáticos e com necessidade de melhoria rápida dos sintomas impõe-se um alfa-bloqueante, associado ou não a 5ARI, como forma de tratamento aditivo ou como forma de travar rapidamente a evolução da doença.

Assim a terapêutica pode ser definida com base na probabilidade de progressão sintomática e risco de necessidade de tratamento invasivo. Os doentes com LUTS, mas com próstatas de volume pequeno (<30-40 cc) e com valores de PSA inferiores a 1.5 ng/mL, não apresentam um risco elevado de progressão pelo que podem receber tratamento sintomático apenas com um alfa-bloqueante. No caso de doentes que manifestem sintomatologia mais severa, com um volume prostático superior a 40 cc e com valores de PSA superiores a 1.5 ng/mL, a decisão do tratamento deve incidir sobre a possibilidade de prevenir a progressão da doença, estando preconizado um 5ARI associado a um alfa-bloqueante naqueles casos em que o impacto dos sintomas na qualidade de vida do doente é muito significativo (184). Deve ser feito controlo periódico da eficácia do tratamento farmacológico, assim como dos seus efeitos secundários. O intervalo para reavaliação do tratamento é de quatro semanas para os alfabloqueantes; de três meses, pelo menos, para os 5ARI e de um ano, se o tratamento for eficaz, devendo-se repetir a avaliação inicial.

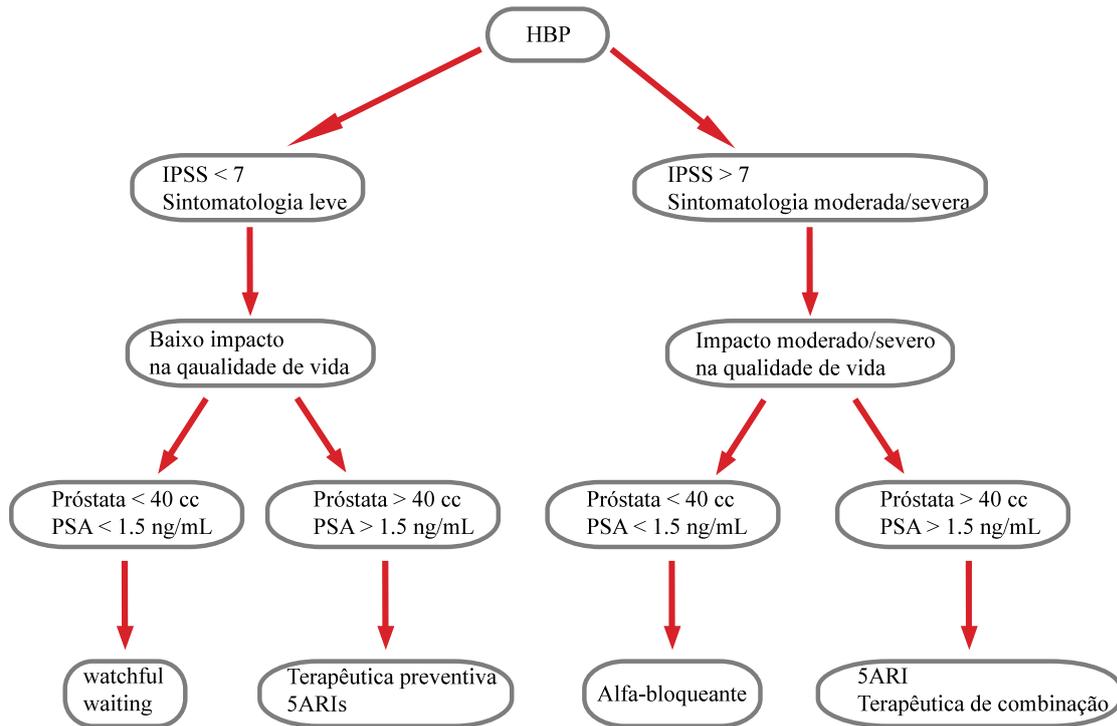


Figura 3. Estratégia na escolha racional da terapêutica médica na HBP.

Se os sintomas relacionados com a HBP continuarem apesar da terapia médica instituída adequadamente, as próximas opções de tratamento englobam comumente as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas como a RTUP. As indicações para tratamento cirúrgico da HBP são a retenção urinária refratária (após tentativa de desalgiação), a uretero-hidronefrose com ou sem alteração da função renal, a insuficiência renal devido à HBP, as infecções recorrentes do trato urinário e a hematúria macroscópica recorrente de origem prostática.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A HBP é uma patologia comum cuja prevalência aumenta com o avançar da idade na população masculina. À medida que a doença progride e a próstata aumenta os sintomas associados tornam-se mais comuns e a probabilidade de complicações aumenta. Os sintomas típicos incluem hesitação, jacto urinário intermitente e fraco, sensação de esvaziamento vesical incompleto, gotejamento terminal e pós-miccional, polaquiúria, noctúria, incontinência urinária, entre outros.

A avaliação clínica inicial inclui a anamnese que deve determinar a frequência e a severidade dos sintomas e o impacto destes na qualidade de vida do doente. O IPSS é um *score* utilizado para a quantificação dos sintomas e validado pela Sociedade Portuguesa de Urologia. A avaliação clínica inicial deve ainda incluir o exame físico com toque rectal e avaliação laboratorial (PSA sérico, exame de urina e função renal), além de métodos de imagem e urodinâmica para casos seleccionados. A informação recolhida durante a avaliação inicial é fundamental para a decisão da estratégia terapêutica a implementar.

Os doentes com sintomas ligeiros a moderados podem ser seguidos apropriadamente pelo WW com reavaliações periódicas anuais desde que os sintomas não causem transtorno significativo na qualidade de vida. O número de estudos sobre o tratamento da HBP tem aumentado há vários anos, diversas terapêuticas médicas e cirúrgicas se têm apresentado como eficazes e seguras em aliviar os sintomas desta patologia.

A terapêutica médica é actualmente considerada o tratamento de eleição para aqueles doentes que não têm qualquer indicação absoluta para o tratamento cirúrgico. O tratamento inicial da HBP com sintomatologia leve ou moderada é, portanto, médico, com o uso de alfa-bloqueantes, 5 ARIs ou ainda uma combinação destes. Os alfa-bloqueantes têm um efeito aliviante sobre a sintomatologia relativamente rápido, no entanto não diminuem o tamanho da

próstata e, portanto, não alterarem o curso da doença. Os 5ARIs têm a vantagem de interferirem com a progressão da doença, embora actuem de forma mais lenta sobre os sintomas, geralmente precisam de 4-6 meses para se observarem os efeitos deste tratamento. Os estudos mostram que conseguem diminuir o tamanho da próstata, melhorar os parâmetros urodinâmicos e diminuir o risco de retenção urinária aguda e de necessidade de cirurgia.

Os doentes que não respondem ao tratamento médico, com sintomas graves, ou que desenvolvem complicações da HBP devem ser considerados para tratamento cirúrgico. A RTUP geralmente proporciona alívio sintomático permanente e a RTUP monopolar juntamente com a prostatectomia aberta permanecem como terapêuticas padrão no que concerne ao tratamento cirúrgico da HBP. Actualmente a RTUP e as técnicas alternativas por via transuretral parecem ter eficácia e risco de morbilidade semelhantes. Essas técnicas intervencionais alternativas têm eficácia comparável após 2 anos à RTUP e menor morbilidade peri e pós-operatória. No entanto, frequentemente, os resultados de algumas destas intervenções alternativas são menos duradouros e as taxas de retratamento são elevadas. Algumas dessas técnicas, por exemplo a VTUP e os tratamentos minimamente invasivos necessitam de mais estudos e de seguimentos mais prolongados. Por outro lado, algumas destas técnicas, em particular as mais recentes têm uma disponibilidade restrita. A abordagem laparoscópica e com recurso a *robot* também necessitam de maior investigação.

Do ponto de vista do doente, as intervenções cirúrgicas são cada vez mais consideradas opções terapêuticas “radicais”. Embora o tratamento cirúrgico seja a terapêutica mais eficaz para a HBP, existe actualmente um corpo de evidência que demonstra que o tratamento médico disponível é altamente eficaz e muito bem tolerado e, portanto, os doentes tendencialmente preferem o tratamento médico, quando não têm nenhuma indicação absoluta para a cirurgia. De facto o número de cirurgias à HBP tem diminuído na última década não só pela constatação da eficácia do tratamento médico, mas também pelo maior risco de

complicações com impacto significativo na qualidade de vida do doente, que advém da cirurgia. Por conseguinte, os alfa-bloqueantes e os 5ARI representam alternativas à cirurgia e constituem a terapia mais comumente utilizada na actualidade pelos doentes sintomáticos. As comparações directas entre os alfa-bloqueantes e os 5ARI sugerem que possuem eficácias clínicas semelhantes.

Com a larga oferta de tratamentos da HBP, a preferência do doente tem um papel decisivo. Alguns doentes podem preferir viver com sintomas “residuais” de uma terapêutica menos eficaz, mas que tem menos reacções adversas, enquanto outros doentes podem considerar a persistência desses sintomas como falha do tratamento e optar por outras terapêuticas mais eficazes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT. Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. *Prostate*. 1997;31(2):131-8.
2. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*. 1991;38(1 Suppl):4-8.
3. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol*. 1993;150(1):85-9.
4. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schroder FH. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. *Br J Urol*. 1995;75(5):622-30.
5. Sagnier PP, MacFarlane G, Teillac P, Botto H, Richard F, Boyle P. Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community. *J Urol*. 1995;153(3 Pt 1):669-73.
6. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl*. 1989;2:33-50.
7. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474-9.
8. Tiwari A, Krishna NS, Nanda K, Chugh A. Benign prostatic hyperplasia: an insight into current investigational medical therapies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;14(11):1359-72.
9. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem*. 1994;63:25-61.
10. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate*. 1984;5(5):545-57.
11. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, Eikenburg DC, Langer SZ, Lefkowitz RJ, et al. International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev*. 1995;47(2):267-70.
12. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate*. 1997;30(3):202-15.
13. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *J Urol*. 1996;155(2):595-600.

14. 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. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338(9):557-63.
15. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013;64(1):118-40.
16. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992;148(5):1549-57; discussion 64.
17. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2011;185(5):1793-803.
18. Borboroglu PG, Kane CJ, Ward JF, Roberts JL, Sands JP. Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990s. *J Urol.* 1999;162(4):1307-10.
19. Pickard R, Emberton M, Neal DE. The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group. *Br J Urol.* 1998;81(5):712-20.
20. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated "prostatism". *Br J Urol.* 1981;53(6):613-6.
21. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology.* 2000;56(5 Suppl 1):3-6.
22. Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate Suppl.* 1990;3:1-7.
23. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol.* 1998;160(1):12-6; discussion 6-7.
24. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med.* 1995;332(2):75-9.
25. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994;151(5):1283-90.
26. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer.* 1996;77(1):150-9.
27. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate.* 1992;21(4):297-307.
28. Forray C, Bard JA, Wetzel JM, Chiu G, Shapiro E, Tang R, et al. The alpha 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human alpha 1c subtype. *Mol Pharmacol.* 1994;45(4):703-8.
29. Chapple CR. Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician. *BJU Int.* 2004;94(5):738-44.
30. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol.* 1975;47(2):193-202.
31. Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol.* 2008;15(3):193-9.
32. Lepor H. Role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl.* 1990;3:75-84.
33. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther.* 2007;29(3):387-98.
34. Docherty JR. Subtypes of functional alpha1- and alpha2-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1998;361(1):1-15.
35. Nishino Y, Masue T, Miwa K, Takahashi Y, Ishihara S, Deguchi T. Comparison of two alpha1-adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. *BJU Int.* 2006;97(4):747-51, discussion 51.
36. Masumori N, Hashimoto J, Itoh N, Tsukamoto T, Group TS. Short-term efficacy and long-term compliance/treatment failure of the alpha1 blocker naftopidil for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(5):422-9.

37. Ikemoto I, Kiyota H, Ohishi Y, Abe K, Goto H, Kishimoto K, et al. Usefulness of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in patients with urinary disturbances caused by benign prostatic hyperplasia: a comparative, randomized, two-drug crossover study. *Int J Urol*. 2003;10(11):587-94.
38. Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J, Casey RW, Boake RC, Beland G, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996;47(3):335-42.
39. Roehrborn CG, Siegel RL. Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *Urology*. 1996;48(3):406-15.
40. Roehrborn CG. 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):953-9.
41. Lepor H. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. *Urology*. 1998;51(6):901-6.
42. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*. 2011;59(3):342-52.
43. Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, McConnell JD, Bain RP, Miller G, et al. Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials*. 2003;24(2):224-43.
44. McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell ID, Shearer MG, Hargreave TB. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled. *BJU Int*. 1999;84(6):622-7.
45. Wilde MI, Fitton A, Sorkin EM. Terazosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*. 1993;3(3):258-77.
46. Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM. Doxazosin. An update of its clinical pharmacology and therapeutic applications in hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Drugs*. 1995;49(2):295-320.
47. Wilde MI, Fitton A, McTavish D. Alfuzosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs*. 1993;45(3):410-29.
48. de Mey C, Michel MC, McEwen J, Moreland T. A double-blind comparison of terazosin and tamsulosin on their differential effects on ambulatory blood pressure and nocturnal orthostatic stress testing. *Eur Urol*. 1998;33(5):481-8.
49. Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol*. 1997;80(4):597-605.
50. Kaplan SA, D'Alisera PM. Tolerability of alpha-blockade with doxazosin as a therapeutic option for symptomatic benign prostatic hyperplasia in the elderly patient: a pooled analysis of seven double-blind, placebo-controlled studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998;53(3):M201-6.
51. McVary KT. Sexual Function and alpha-Blockers. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 8:S3-S11.
52. Greco KA, McVary KT. The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res*. 2008;20 Suppl 3:S33-43.
53. Carson C, 3rd, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003;61(4 Suppl 1):2-7.
54. Lee C. Role of androgen in prostate growth and regression: stromal-epithelial interaction. *Prostate Suppl*. 1996;6:52-6.
55. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60(3):434-41.
56. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(17):1185-91.
57. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology*. 1995;46(5):631-7.
58. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology*. 1996;48(3):398-405.
59. Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, Schulman CC, Boyle P. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997;49(6):839-45.

60. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox C, Anderson R, et al. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. *Eur Urol.* 2000;37(5):528-36.
61. Marberger MJ. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol.* 2000;38(563).
62. Foley SJ. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol.* 2000;163(496).
63. Kearney MC, Bingham J, Bergland R, Meade-D'Alisera P, Puchner PJ. Clinical predictors in the use of finasteride for control of gross hematuria due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2002;167(6):2489-91.
64. Perimenis P, Gyftopoulos K, Markou S, Barbaliás G. Effects of finasteride and cyproterone acetate on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, controlled study. *Urology.* 2002;59(3):373-7.
65. Hudson PB, Boake R, Trachtenberg J, Romas NA, Rosenblatt S, Narayan P, et al. Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The North American Finasteride Study Group. *Urology.* 1999;53(4):690-5.
66. Lam JS, Romas NA, Lowe FC. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. *Urology.* 2003;61(2):354-8.
67. Aggarwal S, Thareja S, Verma A, Bhardwaj TR, Kumar M. An overview on 5alpha-reductase inhibitors. *Steroids.* 2010;75(2):109-53.
68. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology.* 1998;52(2):195-201; discussion -2.
69. Oesterling JE, Roy J, Agha A, Shown T, Krarup T, Johansen T, et al. Biologic variability of prostate-specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: effects of finasteride. The Finasteride PSA Study Group. *Urology.* 1997;50(1):13-8.
70. Yang XJ, Lecksell K, Short K, Gottesman J, Peterson L, Bannow J, et al. Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. *Urology.* 1999;53(4):696-700.
71. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24.
72. Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003;61(3):579-84.
73. Kaplan SA, Holtgrewe HL, Bruskewitz R, Saltzman B, Mobley D, Narayan P, et al. Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2001;57(6):1073-7.
74. Matsumoto AM, Tenover L, McClung M, Mobley D, Geller J, Sullivan M, et al. The long-term effect of specific type II 5alpha-reductase inhibition with finasteride on bone mineral density in men: results of a 4-year placebo controlled trial. *J Urol.* 2002;167(5):2105-8.
75. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2000;37(4):367-80.
76. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2003;44(1):82-8.
77. O'Leary MP, Roehrborn C, Andriole G, Nickel C, Boyle P, Hofner K. Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5alpha-reductase inhibitor. *BJU Int.* 2003;92(3):262-6.
78. Dull P, Reagan RW, Jr., Bahnson RR. Managing benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician.* 2002;66(1):77-84.
79. Wilt T, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Mulrow C, Lau J. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001423.
80. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate.* 1996;29(4):231-40; discussion 41-2.
81. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol.* 2002;41(5):497-506; discussion -7.
82. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):CD001044.

83. 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.
84. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2006;354(6):557-66.
85. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA.* 1998;280(18):1604-9.
86. Dreikorn K. The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2002;19(6):426-35.
87. Lepor H, Jones K, Williford W. The mechanism of adverse events associated with terazosin: an analysis of the Veterans Affairs cooperative study. *J Urol.* 2000;163(4):1134-7.
88. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2007;99(1):85-96.
89. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2001;57(3):414-21.
90. Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1919-24.
91. Ruggieri MR, Sr., Braverman AS, Pontari MA. Combined use of alpha-adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction. *J Urol.* 2005;174(5):1743-8.
92. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbaliass G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol.* 2003;169(6):2253-6.
93. Gales BJ, Gales MA. Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms in men. *Ann Pharmacother.* 2008;42(1):111-5.
94. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Jr., Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. 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. *J Urol.* 2007;177(3):1071-7.
95. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2008;53(6):1236-44.
96. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med.* 2012;9(1):271-81.
97. Wang CJ, Lin YN, Huang SW, Chang CH. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2011;185(1):219-23.
98. 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):119-26.
99. 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. *N Engl J Med.* 1996;335(8):533-9.
100. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, 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. *Eur Urol.* 1998;34(3):169-75.
101. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao 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. *Eur Urol.* 2010;57(1):123-31.
102. Montorsi F, Henkel T, Geboers A, Mirone V, Arrosagaray P, Morrill B, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT study. *Int J Clin Pract.* 2010;64(8):1042-51.
103. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2387-98.
104. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, et al. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic

hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int.* 2011;107(6):946-54.

105. Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, Harkaway RC. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2001;58(2):203-9.

106. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol.* 2003;44(4):461-6.

107. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int.* 2012;109(8):1162-9.

108. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(16):1128-33.

109. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192-202.

110. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol.* 2009;56(3):534-41.

111. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. *Urology.* 78(1):126-33.

112. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, et al. 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):126-33.

113. Chapple CR, Herschorn S, Abrams P, Wang JT, Brodsky M, Guan Z. Efficacy and safety of tolterodine extended-release in men with overactive bladder symptoms treated with an alpha-blocker: effect of baseline prostate-specific antigen concentration. *BJU Int.* 2011;106(9):1332-8.

114. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(19):2319-28.

115. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. *Eur Urol.* 2009;55(2):472-9.

116. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61(5):994-1003.

117. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2007;51(6):1717-23.

118. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med.* 2009;6(2):544-52.

119. Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, Aslan Y, Aydin O, Atan A. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J Urol.* 2010;28(1):17-22.

120. Rocco B, Albo G, Ferreira RC, Spinelli M, Cozzi G, Dell'orto P, et al. Recent advances in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol.* 2011;3(6):263-72.

121. Tubaro A, Carter S, Hind A, Vicentini C, Miano L. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2001;166(1):172-6.

122. Mearini E, Marzi M, Mearini L, Zucchi A, Porena M. Open prostatectomy in benign prostatic hyperplasia: 10-year experience in Italy. *Eur Urol.* 1998;34(6):480-5.

123. Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, Curto G, Lo bianco A, Pirritano D, et al. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. *Urology.* 2002;60(4):623-7.

124. Bruskewitz RC, Reda DJ, Wasson JH, Barrett L, Phelan M. Testing to predict outcome after transurethral resection of the prostate. *J Urol.* 1997;157(4):1304-8.

125. Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2002;167(6):2528-9.

126. McCullough TC, Heldwein FL, Soon SJ, Galiano M, Barret E, Cathelineau X, et al. Laparoscopic versus open simple prostatectomy: an evaluation of morbidity. *J Endourol.* 2009;23(1):129-33.

127. Sotelo R, Clavijo R, Carmona O, Garcia A, Banda E, Miranda M, et al. Robotic simple prostatectomy. *J Urol.* 2008;179(2):513-5.
128. Fagerstrom T, Nyman CR, Hahn RG. Bipolar transurethral resection of the prostate causes less bleeding than the monopolar technique: a single-centre randomized trial of 202 patients. *BJU Int.* 2010;105(11):1560-4.
129. Autorino R, Damiano R, Di Lorenzo G, Quarto G, Perdoni S, D'Armiento M, et al. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol.* 2009;55(4):922-9.
130. Orandi A. Transurethral incision of prostate (TUIP): 646 cases in 15 years--a chronological appraisal. *Br J Urol.* 1985;57(6):703-7.
131. Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, Wilt TJ, Abrams P. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2001;165(5):1526-32.
132. Yang Q, Abrams P, Donovan J, Mulligan S, Williams G. Transurethral resection or incision of the prostate and other therapies: a survey of treatments for benign prostatic obstruction in the UK. *BJU Int.* 1999;84(6):640-5.
133. Shanberg AM, Marinelli D, Tansey LA, Sawyer DE. Cost analysis of neodymium-YAG laser versus transurethral resection treatment of superficial bladder carcinoma. *Int Surg.* 1993;78(4):350-1.
134. Johnson DE, Price RE, Cromeens DM. Pathologic changes occurring in the prostate following transurethral laser prostatectomy. *Lasers Surg Med.* 1992;12(3):254-63.
135. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int.* 1999;83(3):227-37.
136. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 1):1465-9.
137. Holman CD, Wisniewski ZS, Semmens JB, Rouse IL, Bass AJ. Mortality and prostate cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 1999;84(1):37-42.
138. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, Fisher ES, McPherson K, Andersen TF, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1989;320(17):1120-4.
139. Hahn RG, Farahmand BY, Hallin A, Hammar N, Persson PG. Incidence of acute myocardial infarction and cause-specific mortality after transurethral treatments of prostatic hypertrophy. *Urology.* 2000;55(2):236-40.
140. Shalev M, Richter S, Kessler O, Shpitz B, Fredman B, Nissenkorn I. Long-term incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1999;161(2):491-3.
141. Ghanem AN, Ward JP. Osmotic and metabolic sequelae of volumetric overload in relation to the TUR syndrome. *Br J Urol.* 1990;66(1):71-8.
142. Zargooshi J. Open prostatectomy for benign prostate hyperplasia: short-term outcome in 3000 consecutive patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(4):374-7.
143. Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, Fayad A. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J Urol.* 2004;172(3):1012-6.
144. Gallucci M, Puppo P, Perachino M, Fortunato P, Muto G, Breda G, et al. Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *Eur Urol.* 1998;33(4):359-64.
145. Varkarakis J, Pinggera GM, Sebe P, Berger A, Bartsch G, Horninger W. Radical retropubic prostatectomy in men younger than 45 years diagnosed during early prostate cancer detection program. *Urology.* 2004;63(2):337-41.
146. Leach GE, Sirls L, Ganabathi K, Roskamp D, Dmochowski R. Outpatient visual laser-assisted prostatectomy under local anesthesia. *Urology.* 1994;43(2):149-53.
147. Costello AJ, Kabalin JN. Side-firing Neodymium:YAG laser prostatectomy. *Eur Urol.* 1999;35(2):138-46.
148. Cowles RS, 3rd, Kabalin JN, Childs S, Lepor H, Dixon C, Stein B, et al. A prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1995;46(2):155-60.
149. Anson K, Nawrocki J, Buckley J, Fowler C, Kirby R, Lawrence W, et al. A multicenter, randomized, prospective study of endoscopic laser ablation versus transurethral resection of the prostate. *Urology.* 1995;46(3):305-10.
150. Kabalin JN. Neodymium:YAG laser coagulation prostatectomy for patients in urinary retention. *J Endourol.* 1997;11(3):207-9.

151. Kabalin JN. Laser prostatectomy is a safer, better operation than electrovaporization of the prostate. *Urology*. 1997;49(2):160-5.
152. Gu X, Vricella GJ, Spaliviero M, Wong C. Does size really matter? The impact of prostate volume on the efficacy and safety of GreenLight HPS laser photoselective vaporization of the prostate. *J Endourol*. 2012;26(5):525-30.
153. Thangasamy IA, Chalasani V, Bachmann A, Woo HH. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur Urol*. 2012;62(2):315-23.
154. Bachmann A, Muir GH, Collins EJ, Choi BB, Tabatabaei S, Reich OM, et al. 180-W XPS GreenLight laser therapy for benign prostate hyperplasia: early safety, efficacy, and perioperative outcome after 201 procedures. *Eur Urol*. 2012;61(3):600-7.
155. Muschter R, Whitfield H. Interstitial laser therapy of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1999;35(2):147-54.
156. Muschter R, Hofstetter A. Technique and results of interstitial laser coagulation. *World J Urol*. 1995;13(2):109-14.
157. Muschter R, Hofstetter A. [Laser thermocoagulation of adenoma of the prostate using an interstitial approach]. *Ann Urol (Paris)*. 1997;31(1):27-37.
158. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, Fraundorfer MR. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *J Endourol*. 1995;9(2):151-3.
159. Le Duc A, Gilling PJ. Holmium laser resection of the prostate. *Eur Urol*. 1999;35(2):155-60.
160. Chun SS, Razvi HA, Denstedt JD. Laser prostatectomy with the holmium: YAG laser. *Tech Urol*. 1995;1(4):217-21.
161. Cresswell MD, Cass CB, Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium:YAG laser resection of the prostate: preliminary experience with the first 400 cases. *N Z Med J*. 1997;110(1039):76-8.
162. Kabalin JN, Mackey MJ, Cresswell MD, Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium: YAG laser resection of prostate (HoLRP) for patients in urinary retention. *J Endourol*. 1997;11(4):291-3.
163. Bihrlé R, Foster RS, Sanghvi NT, Donohue JP, Hood PJ. High intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hyperplasia: early United States clinical experience. *J Urol*. 1994;151(5):1271-5.
164. Madersbacher S, Kratzik C, Susani M, Marberger M. Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound. *J Urol*. 1994;152(6 Pt 1):1956-60; discussion 60-1.
165. Madersbacher S, Schatzl G, Djavan B, Stulnig T, Marberger M. Long-term outcome of transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2000;37(6):687-94.
166. Chapple CR, Issa MM, Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1999;35(2):119-28.
167. Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, Naslund MJ, Perez-Marrero R, Shumaker BP, et al. A prospective, randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1998;159(5):1588-93; discussion 93-4.
168. Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz RC, Naslund MJ, Oesterling JE, Perez-Marrero R, et al. Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective, multicenter U.S. study. *Urology*. 1998;51(3):415-21.
169. Rosario DJ, Woo H, Potts KL, Cutinha PE, Hastie KJ, Chapple CR. Safety and efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for symptomatic outlet obstruction. *Br J Urol*. 1997;80(4):579-86.
170. Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schulman CC. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol*. 2003;44(1):89-93.
171. Bolmsjo M, Wagrell L, Hallin A, Eliasson T, Erlandsson BE, Mattiasson A. The heat is on--but how? A comparison of TUMT devices. *Br J Urol*. 1996;78(4):564-72.
172. Blute ML, Tomera KM, Hellerstein DK, McKiel CF, Jr., Lynch JH, Regan JB, et al. Transurethral microwave thermotherapy for management of benign prostatic hyperplasia: results of the United States Prostatron Cooperative Study. *J Urol*. 1993;150(5 Pt 2):1591-6.
173. Djavan B, Wammack R, Ghawidel K, Alavi S, Hasenzagel C, Dobronski P, et al. Microwave thermotherapy in patients with chronic urinary retention. *Tech Urol*. 2000;6(4):278-81.
174. Naqvi SA, Rizvi SA, Hasan AS. High-energy microwave thermotherapy in patients in urinary retention. *J Endourol*. 2000;14(8):677-81.
175. D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP, Welling L, Debruyne FM, de la Rosette JJ. High energy thermotherapy versus transurethral resection in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of a prospective randomized study with 1 year of followup. *J Urol*. 1997;158(1):120-5.

176. de Wildt MJ, D'Ancona FC, Hubregtse M, Carter SS, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Three-year followup of patients treated with lower energy microwave thermotherapy. *J Urol.* 1996;156(6):1959-63.
177. Keijzers GB, Francisca EA, D'Ancona FC, Kiemeney LA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Long-term results of lower energy transurethral microwave thermotherapy. *J Urol.* 1998;159(6):1966-72; discussion 72-3.
178. Pace G, Selvaggio O, Palumbo F, Selvaggi FP. Initial experience with a new transurethral microwave thermotherapy treatment protocol '30-minute TUMT'. *Eur Urol.* 2001;39(4):405-11.
179. de Wildt MJ, Tubaro A, Hofner K, Carter SS, de la Rosette JJ, Devonec M. Responders and nonresponders to transurethral microwave thermotherapy: a multicenter retrospective analysis. *J Urol.* 1995;154(5):1775-8.
180. Daehlin L, Frugard J. Transurethral microwave thermotherapy in the management of lower urinary tract symptoms from benign prostatic obstruction: follow-up after five years. *Scand J Urol Nephrol.* 2000;34(5):304-8.
181. de la Rosette JJ, de Wildt MJ, Alivizatos G, Froeling FM, Debruyne FM. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) in benign prostatic hyperplasia: placebo versus TUMT. *Urology.* 1994;44(1):58-63.
182. de la Rosette JJ, de Wildt MJ, Hofner K, Carter SS, Debruyne FM, Tubaro A. High energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of the European Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol.* 1996;156(1):97-101; discussion -2.
183. de Wildt MJ, Debruyne FM, de la Rosette JJ. High-energy transurethral microwave thermotherapy: a thermoablative treatment for benign prostatic obstruction. *Urology.* 1996;48(3):416-23.
184. Nordling J. Altering disease progression: the key to successful patient management. *BJU Int.* 2004;93 Suppl 1:16-20.