

Apesar da hiperplasia benigna da próstata ser uma situação clínica benigna, o seu impacto na qualidade de vida do utente é significativo e não deverá ser subestimado.

Hiperplasia benigna da próstata

DATA 2023-11-28 AUTOR Teresa Cabeças, Farmacêutica do CIM

A **próstata** é uma glândula acessória do aparelho reprodutor masculino, localizada em frente ao reto e abaixo da bexiga. Tem como principal função contribuir para o volume do esperma, conferindo vitalidade e mobilidade aos espermatozoides.¹

A **hiperplasia benigna da próstata (HBP)** é uma das doenças mais frequentes entre os homens em idade adulta.¹⁻⁴ Caracterizada por um crescimento de tecido não maligno,^{2,3} resulta num aumento de volume deste órgão,¹⁻⁵ podendo causar obstrução da uretra próstática^{1,3,5} e desenvolvimento dos chamados sintomas do trato urinário inferior (LUTS, sigla em inglês).^{1-3,5} A sua etiologia não está totalmente esclarecida,^{5,6} mas presume-se que este crescimento esteja relacionado com um aumento da **hormona dihidrotestosterona (DHT)**, resultante da conversão da testosterona pela enzima 5-alfa-redutase,^{1,3,6} ocorrendo um desequilíbrio que favorece a proliferação celular na zona peri-uretral ou de transição da próstata, resultando num aumento do seu volume.^{1,3,6,7} Um dos principais componentes do estroma prostático é o músculo liso, que contém receptores alfa-adrenérgicos, cujo estímulo, pelo sistema nervoso neurovegetativo, leva à contração desta glândula, agravando a compressão uretral^{1,3} e conduzindo a uma obstrução para a saída da urina, o que resulta no aparecimento dos LUTS, retenção urinária^{3,7} e, por vezes, infeções devido ao incompleto esvaziamento da bexiga.⁷ A longo prazo, se não tratada, a HBP pode conduzir ao desenvolvimento de retenção crónica de alta pressão e de alterações no músculo detrusor da bexiga, resultando em hiperatividade e contratilidade reduzida.³

A sua prevalência aumenta de forma linear com a idade,^{1,3,6-8} constituindo este o principal fator de risco,² assim como o estado hormonal;^{3,5} todavia, também poderão estar implicados outros fatores, como a presença de distúrbios metabólicos, obesidade e diabetes *mellitus*.^{2,3,5}

Sintomas e diagnóstico

De forma geral, a HBP surge nos homens com mais de 40 anos de idade.^{2,6,7} Os LUTS podem ser classificados como **obstrutivos ou de esvaziamento**,^{1,7,9} devido ao estreitamento do lúmen uretral proximal, resultante do aumento da próstata, e **irritativos ou de armazenamento**,^{1-7,9} devido à alteração do tónus muscular do colo da bexiga, e do músculo liso da próstata² (Tabela 1). Ainda são descritos **sintomas pós-miccionais**,^{1,4,5} como o gotejamento pós-miccional¹⁻⁵ e a sensação de esvaziamento incompleto da bexiga.¹

Tabela 1. Classificação dos LUTS

Sintomas obstrutivos ou de esvaziamento	Sintomas irritativos ou de armazenamento
Atraso no início da micção ^{1,3-5,7}	Polaciúria ^{1-4,7,10}
Diminuição do calibre e da pressão do jato urinário ^{1,2,4,7,10}	Noctúria ^{1-5,7,10}
Micção intermitente e prolongada ^{1-5,7}	Urgência urinária ^{1-5,7}
Retenção urinária ^{2-4,7}	Incontinência por urgência ^{1,2,4,7}

O diagnóstico da HBP é sobretudo **clínico**.^{1,2,4,6} Existem diversas escalas de valorização da sintomatologia, sendo frequentemente utilizada a **Escala Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS)**.^{1-4,9} No que concerne aos **testes analíticos**, são úteis para o despiste de infeções,^{6,7,10} e suspeitas de insuficiência renal.^{4,7}

A determinação do **antigénio específico da próstata (PSA)**,^{1,3} uma proteína produzida pelas células epiteliais das glândulas prostáticas, preditiva do volume prostático, é frequentemente solicitada; porém, a sua determinação tem um valor limitado, pois pode encontrar-se elevada noutras patologias.^{2,4} Salienta-se que a principal indicação para este exame é o auxílio ao diagnóstico e monitorização de doentes com cancro da próstata,¹ e que a HBP por si só não constitui um fator de risco para o desenvolvimento desta patologia.^{2,4,7,10}

Há ainda que ter em conta que condições do foro não urológico podem provocar alterações no sistema urinário,^{1,10} como a diabetes *mellitus*, a insuficiência cardíaca e a doença de Parkinson.^{7,10} A utilização de certos **medicamentos** pode também agravar os distúrbios urinários ligados à HBP e conduzir a uma retenção urinária, como os descongestionantes, e medicamentos com efeito anticolinérgico, nomeadamente os antihistamínicos H1, alguns antidepressores e fármacos neurolépticos.¹⁰

Tratamento

Apesar da HBP ser uma situação clínica benigna, o seu impacto na qualidade de vida do utente é significativo e não deverá ser subestimado.^{2,5,6,9}

Hiperplasia benigna da próstata

DATA 2023-11-28 | AUTOR Teresa Cabeças, Farmacêutica do CIM

A terapêutica tem como objetivo reduzir a sintomatologia, melhorar a qualidade de vida do homem e prevenir o aparecimento de complicações.^{2,4,6,10} Atualmente, existem diversas opções de acordo com a gravidade dos sintomas.^{2,3} A primeira linha de tratamento consiste em alterações do comportamento e estilo de vida, seguida da terapêutica farmacológica, onde se incluem os bloqueadores alfa-adrenérgicos, os inibidores da 5-alfa-redutase (5-ARI), os inibidores da fosfodiesterase-5, os antagonistas dos recetores muscarínicos e os agonistas beta-3.^{1,6} Estas opções poderão ser utilizadas em monoterapia ou em terapia combinada, com o intuito de retirar uma maior vantagem dos seus mecanismos de ação distintos.^{1,6}

Medidas não farmacológicas

Nos indivíduos com sintomas leves a moderados e com poucas alterações na sua qualidade de vida, é recomendada uma vigilância ativa e alterações no estilo de vida.^{1,2,4,10} Os profissionais de saúde deverão informar o utente sobre a sua doença e os riscos de progressão,^{3,4} e promover a prática de medidas comportamentais como:

- Limitar o consumo de álcool^{2,4,6,10} e cafeína.^{1-4,6,8,10}
- Restringir a ingestão de líquidos antes de dormir^{1-4,6,8} ou viajar.^{8,10}
- Urinar sempre que tenha necessidade e não fazer retenção.¹
- Depois de urinar, aguardar um momento, relaxar e tentar urinar novamente, de forma a garantir que a bexiga se encontra completamente esvaziada.^{1,2,6,8,10}
- Educar para técnicas de distração,⁴ como exercícios respiratórios, pressão perineal e técnicas mentais para desviar o pensamento da bexiga e casa de banho,¹ de forma a auxiliar no controle dos sintomas de armazenamento.^{1,4}
- Limitar o consumo de alimentos muito condimentados com efeito irritante para a bexiga.^{6,8}
- Procurar manter o trânsito intestinal diário, evitando a obstipação.^{1-4,6,10}
- Evitar o sedentarismo, através da realização de exercício físico,^{4,6,8} como, por exemplo, caminhadas.²
- Controlar o peso corporal.^{3,6,8}
- Evitar o uso de certos fármacos, como medicamentos para o tratamento da constipação e alergia que contenham anti-histamínicos ou descongestionantes na sua composição.^{2,4}

Tratamento farmacológico

Está indicado quando o utente apresenta sintomas moderados a graves que não melhoram satisfatoriamente com as medidas não farmacológicas.^{2,4,8} É importante salientar que o utente deverá manter as medidas de estilo de vida recomendadas e ser monitorizado periodicamente, de forma que seja possível avaliar o sucesso da terapêutica e detetar possíveis efeitos adversos.⁸

Bloqueadores alfa-adrenérgicos. Constituem o grupo farmacológico de primeira escolha para a maioria dos homens com HBP,^{1,4,8,10} com sintomas moderados a graves, sem critérios para progressão da doença.^{2,4} Atuam através do bloqueio dos recetores adrenérgicos-alfa1,^{1-3,10} diminuindo o tónus da musculatura lisa da próstata e do colo da bexiga, o que produz uma melhoria dos sintomas e um aumento do fluxo urinário.^{1,2,4,8,9} O seu efeito farmacológico ocorre poucas semanas após o início do tratamento.^{2,10} São fármacos de toma única diária,¹ não têm efeito sobre o volume da próstata, não

modificam a progressão natural da doença e não alteram os valores do PSA.^{1,2} Os diferentes fármacos desta classe aparentam uma eficácia similar entre si,^{2,6} e o seu perfil de segurança apresenta variações ligeiras, estando os bloqueadores-alfa seletivos (**alfuzosina, silodosina e tansulosina**) associados a um menor número de efeitos adversos,⁸ comparativamente aos agentes não seletivos (**doxazosina e terazosina**).^{2,6} Habitualmente prioriza-se o uso da tansulosina e da alfuzosina,^{2,10} uma vez que estão associadas a um menor risco de hipotensão,^{2,8} não sendo necessária titulação da dose.^{1,2} Relativamente à doxazosina e à terazosina, deverá ser evitada a sua combinação com os inibidores da fosfodiesterase-5, devido à possível potenciação do efeito hipotensor.^{2,4,8} É ainda recomendada a monitorização da pressão arterial destes utentes^{2,4,8} e um aumento gradual da dose do fármaco, sendo recomendada a sua administração à noite,^{2,8} para minimizar os efeitos da hipotensão postural resultante da medicação.⁸

Alguns dos principais efeitos secundários dos bloqueadores alfa-adrenérgicos são: risco de hipotensão ortostática,^{1,2,9,10} tonturas,^{2,4,8,9} palpitações,^{9,10} fadiga,² astenia,¹ cefaleia,^{1,4} congestão nasal,^{1,2,4,8,9} alterações na ejaculação,^{1,2,4,9,10} e disfunção erétil.^{2,9,10} É importante informar os utentes do risco de hipotensão, especialmente os idosos, e condutores de veículos ou máquinas.¹⁰ Deverá ser aconselhado ao utente que, ao aparecimento dos primeiros sintomas de hipotensão ortostática, se sente ou encoste a algo até que estes desapareçam.¹⁰ No caso dos utentes que vão ser submetidos a cirurgia da catarata, deverão ser advertidos sobre a necessidade de comunicar a sua medicação ao oftalmologista, uma vez que existe o risco de desenvolvimento da síndrome da íris flácida durante o procedimento.^{2,4,6,8} Esta relevante complicação tem sido particularmente associada ao uso de tansulosina.^{6,8,9}

5-ARI. A enzima 5-alfa-redutase prostática é responsável por transformar a testosterona plasmática no seu metabolito ativo, a DHT,^{1,6,8,9} que estimula a proliferação e diferenciação das células prostáticas e estromais, o que propicia a hiperplasia prostática.⁴ A **finasterida** e **dutasterida**, inibem esta enzima e bloqueiam a conversão da testosterona, diminuindo o tamanho prostático e melhorando a componente obstrutiva.^{1-3,8,9} O seu início de ação é substancialmente mais lento comparado ao dos bloqueadores alfa-adrenérgicos, demorando vários meses até se manifestarem os seus efeitos terapêuticos.^{1,4,6} Provocam uma diminuição dos níveis de PSA até 50% do seu valor inicial, após seis meses de tratamento.^{1-3,6,8} Este facto é extremamente importante no acompanhamento destes utentes.^{1,8} Qualquer aumento confirmado do nível de PSA durante o tratamento poderá ser sugestivo da presença de outra patologia, como cancro da próstata, ou de não adesão ao tratamento.¹ São considerados os fármacos de eleição em casos de sintomas graves e próstatas de grande volume.^{2,6,9} Foram identificadas três isoenzimas da 5-alfa-redutase: tipo 1, 2 e 3.⁸ A finasterida é um inibidor competitivo seletivo da isoenzima tipo 2, enquanto a dutasterida é um inibidor não seletivo das isoenzimas tipo 1 e 2.^{1,6,8} Ambos os fármacos são de toma única diária, sem necessidade de titulação de dose,¹ e efetivos na redução do volume prostático, melhorando os sintomas e o fluxo urinário, prevenindo a necessidade de intervenção cirúrgica.^{1,6,8} Os homens deverão ser advertidos sobre os efeitos adversos mais frequentes,^{1,6} como a diminuição da função erétil,^{1,2,4,6,8-10} diminuição da libido,^{1,2,4,6,8-10} ginecomastia,^{1,2,6,8,10} dificuldades na ejaculação,^{1,2,6,8} e depressão,^{2,6,10} de forma a minimizar o risco de abandono do tratamento e melhorar a adesão à terapêutica.^{1,6}

Hiperplasia benigna da próstata

DATA 2023-11-28 | AUTOR Teresa Cabeças, Farmacêutica do CIM

Os 5-ARI podem ter impacto negativo no desenvolvimento fetal,^{4,8,10} pelo que se recomenda a utilização de preservativo durante as relações sexuais,^{4,10} e que as mulheres grávidas evitem o contacto com comprimidos triturados ou fracionados.^{4,8} Alguns dos medicamentos que potenciam os seus efeitos indesejáveis são o verapamilo, diversos macrólidos, os antirretrovirais e os antifúngicos azóis.¹⁰

Inibidores da fosfodiesterase-5. A inibição desta enzima conduz a um relaxamento do músculo detrusor e da musculatura lisa prostática e uretral.^{1,9} Esta classe de fármacos destina-se, habitualmente, ao tratamento da disfunção erétil no homem,⁹ porém, podem ser efetivos no tratamentos dos LUTS desencadeados pela HBP, apesar de o seu uso não estar associado a alterações significativas no fluxo urinário.⁸ O **adalafil**, na dose de 5 mg por dia, é o único inibidor da fosfodiesterase-5 aprovado para o tratamento da HBP,^{1,6,8} estando indicado em indivíduos com sintomas moderados a moderados-graves com ou sem disfunção erétil.¹ Alguns dos principais efeitos secundários descritos são: cefaleia,^{1,2,8,9} dor de costas,^{1,8} rubor facial,^{1,8} congestão nasal,^{1,2,8} tonturas² e dispepsia.^{1,2,8} Encontram-se contraindicados em indivíduos que tenham sofrido acidentes isquémicos recentes, na presença de hipotensão, hipertensão não controlada, insuficiência renal e/ou hepática significativa e neuropatia ótica isquémica anterior.¹ A sua administração deverá ainda ser evitada em indivíduos em tratamento com nitratos^{1,9} ou bloqueadores alfa-adrenérgicos menos seletivos, como a doxazosina ou a terazosina.¹

Antagonistas dos recetores muscarínicos. Os antagonistas dos recetores muscarínicos, como a **oxibutinina**, **solifenacina**, **cloreto de tróspio**, **propiverina** e o **flavoxato**,^{1,2} atuam através do seu bloqueio, atuando sobre os sintomas irritativos,^{2,3,8} como a polaciúria, noctúria, tenesmo vesical e a incontinência por urgência.^{1,6} Esta classe tem como principais efeitos adversos a secura da boca,^{1,2,8} tonturas,¹ obstipação,^{1,2,8} dispepsia^{2,8} e dificuldades em urinar.^{1,2,8} Não estão indicados em indivíduos com fatores de risco para glaucoma de ângulo fechado,^{1,2} e em utentes com obstrução grave, pelo risco de retenção urinária.² Deste modo, é aconselhada a medição do resíduo pós-miccional antes de iniciar o tratamento.⁸ Há ainda que ter em consideração que estes medicamentos, ao apresentarem uma elevada carga colinérgica, requerem uma avaliação individual prévia do benefício-risco para o utente.^{2,6}

Agonistas beta-3. Atuam através da estimulação dos recetores beta-3 adrenérgicos do músculo detrusor, promovendo o seu relaxamento,^{1,8} sem comprometer a contratilidade da bexiga.⁸ São exemplos o **vibegrom** e o **mirabegrom**, sendo este último o único

disponível em Portugal. O mirabegrom tem mostrado eficácia na redução da urgência e incontinência urinária,^{1,8} parecendo não estar associado a um aumento da incidência de retenção urinária. Todavia, requer uma monitorização regular da pressão arterial, uma vez que pode aumentar os seus níveis.⁸ Os efeitos adversos mais comuns relatados nos estudos clínicos foram hipertensão, infeções do trato urinário, cefaleias e nasofaringite; no entanto, ainda não existem estudos a longo prazo e estudos robustos da sua associação a outras terapêuticas.¹

Terapêuticas combinadas. Representam uma mais-valia pela complementaridade nos mecanismos de ação.^{1,6} Tem sido verificada uma melhoria nos LUTS,^{8,9} uma redução nos episódios agudos de retenção urinária, na incidência de insuficiência renal, nas infeções do trato urinário recorrentes e na incontinência urinária, comparativamente à monoterapia.^{8,9} É recomendado o uso de associações fixas em detrimento das associações livres, uma vez que permitem uma melhor adesão à terapêutica.¹ Atualmente, encontram-se disponíveis terapêuticas que combinam um **bloqueador alfa-adrenérgico** com um **5-ARI**, (tansulosina + dutasterida)^{1,2,4,6} ou com um **antagonista dos recetores muscarínicos**^{2,6,8,9} (tansulosina + solifenacina).^{1,4} A terapêutica de associação deverá ser prescrita após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, devido ao potencial aumento do risco de eventos adversos.⁹

O papel do farmacêutico

O farmacêutico poderá prestar aconselhamento sobre medidas para o alívio e controlo dos sintomas da HBP, assim como para a promoção de hábitos de vida saudáveis, como a redução de peso, a diminuição do consumo de álcool e cafeína, e o controlo dos níveis de glicémia nos utentes diabéticos,³ sempre que aplicável. Quando adequado, deverá ainda referenciar para consulta médica. O aumento da incidência de HBP com a idade vem aliado a um aumento da polimedicação.³ É da máxima pertinência que eventuais interações medicamentosas sejam identificadas³ como, por exemplo, o uso concomitante de medicamentos com efeitos hipotensores e fármacos alfa-adrenérgicos, que poderão aumentar o risco de hipotensão e quedas, sobretudo nos idosos.^{8,10} É também importante estar alerta para os medicamentos que podem contribuir negativamente para a sintomatologia do doente, como os agentes diuréticos e anticolinérgicos.⁸ É fundamental uma estreita interação entre os vários profissionais de saúde, de forma a garantir que os utentes são tratados e encaminhados adequadamente.³

Referências bibliográficas

1, Figueiredo A, Pereira M, Príncipe P, Nogueira R, Lopes T, Maricoto T. Protocolos clínicos: Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS) no Homem. Springer Healthcare Ibérica S.L. 2017. [acedido a 10-07-23]. Disponível em:

<https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2019/04/Protocolos2.0.pdf>

Robert L, Diego L. Perguntas más frecuentes sobre el tratamiento farmacológico de la hiperplasia benigna de próstata. *Bulletí d'informació terapèutica*. 2018;29(1):1-7. [acedido a 10-07-23]. Disponível em:

https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3409/BIT_2018_29_01_cas.pdf?sequence=6&isAllowed=y

3. Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. [acedido a 10-07-23]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>

4. Albiñana I. Hiperplasia Benigna de próstata: abordaje integral. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha*. 2018;19(3):1-7. [acedido a 10-07-23]. Disponível em: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/bft_3_2018.pdf

5, McVary K. Epidemiology and pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. UpToDate®, topic last updated Mar 2023.

6. Lerner L, McVary K, Barry M, Kumar Das A, Gandhi M, Kaplan S *et al*. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE. American Urological Association. Aug 2021. [acedido a 10-07-23]. Disponível em:

[https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline)

7, McVary K. Clinical manifestations and diagnostic evaluation of benign prostatic hyperplasia. UpToDate®, topic last updated Mar 2023.

8, McVary K. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. UpToDate®, topic last updated Jan 2023.

9. Jiwrajka M, Yaxley W, Ranasinghe S, Perera M, Roberts MJ, Yaxley J. Drugs for benign prostatic hypertrophy. *Aust Prescr* 2018;41:150-3. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.045>

10. Hypertrophie bénigne de la prostate. *Premiers Choix Prescrire*, actualization: Fev 2023.