

**DIRETRIZES AMB**

# **HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA TRATAMENTO**

# SUMÁRIO

Método de coleta de evidências: .....	4
Dúvida Clínica: .....	5
Grau de recomendação e força de evidência: .....	5
Objetivo: .....	6
Conflito de interesse:.....	6
REFERÊNCIAS:.....	26
ANEXO I.....	36

## **HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA - TRATAMENTO**

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Urologia

**Participantes:** Nunes RLV, Oliveira RRM, Carneiro A, Neto AM, Antunes AA, Silvinato A, Bernardo WM.

**Elaboração final:** 07 de agosto de 2016.

## Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **Hiperplasia Prostática Benigna**, **I** de intervenção **métodos terapêuticos medicamentosos** e **O** de desfecho (progressão, sobrevida câncer específica/global, efeitos adversos).

A partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed. Assim, 717 foram achados, e destes 32 seus resumos revisados e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), foram selecionados para responder às dúvidas clínicas (**Anexo I**).

## Dúvida Clínica:

Quais são as possibilidades terapêuticas medicamentosas que proporcionam melhora dos sintomas do trato urinário e previnem complicações relacionadas à evolução da hiperplasia prostática benigna?

## Grau de recomendação e força de evidência:

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos / estudos não controlados.
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **Objetivo:**

Orientar os médicos sobre as mais indicadas possibilidades terapêuticas que possibilitam melhora dos sintomas do trato urinário e da qualidade de vida do paciente, bem como previnem complicações relacionadas com a evolução da hiperplasia prostática benigna.

## **Conflito de interesse:**

Não há conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado autores.

## **INTRODUÇÃO**

Uma proporção significativa de homens com hiperplasia prostática benigna (HPB) não necessita de tratamento. A observação não implica necessariamente a ausência de tratamento. Podemos obter melhora dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) adotando algumas medidas não farmacológicas, como a redução da ingestão hídrica noturna, a redução do consumo de cafeína e seus derivados e de bebida alcoólica, e evitando o uso de descongestionantes e anti-histamínicos. São candidatos à vigilância ativa os homens com sintomas do trato urinário leves ou moderados e com impacto mínimo na qualidade de vida, com necessidade de reavaliação anual<sup>1</sup>.

## RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

### Fitoterapia

Em decorrência da falta de evidência científica, não se recomenda o uso sistemático de fitoterápicos, como, o extrato de Saw palmetto (*Serenoa repens*), para tratamento dos STUI associados a HPB <sup>2</sup>(**A**). O PROCOMB mostrou que uma terapia combinando tansulosina com fototerapia baseada em *Serenoa repens* mais selênio e licopeno, foi mais eficaz na melhoria do I-PSS do que qualquer das terapias isoladas (18,2% com a terapia de combinada [p <0,05 vs. tamsulosina apenas] [p <0,05 vs. fitoterapia apenas])<sup>3</sup> (**A**).



## **Alfa-bloqueadores**

Estão envolvidos na regulação do tônus da musculatura lisa da próstata e do colo vesical e são mediadores críticos na sintomatologia do trato urinário inferior e na fisiopatologia dos STUI devido a HPB. Por essa razão, os bloqueadores alfa são drogas de primeira linha no tratamento dos sintomas da HPB <sup>3</sup>(A). Alfa-bloqueadores atualmente disponíveis: doxazosina, tansulosina, alfuzosina, terazosina, silodosina. Apesar de existirem pequenas diferenças entre os alfa-bloqueadores, todos são igualmente eficazes e levam a uma queda objetiva de 4 a 6 pontos do IPSS-AUA, o suficiente para a maioria dos pacientes referir melhora significativa dos sintomas. São consideradas drogas muito competentes como monoterapia no tratamento dos STUI associados a HPB <sup>4,5</sup>(A). Os pacientes candidatos a monoterapia com alfa-bloqueadores são principalmente aqueles com STUI moderados a severos e com impacto na qualidade de vida. A

melhora sintomática é percebida pelo paciente em até quatro semanas e pode se estender por longo período <sup>3</sup>(A). Os alfa-bloqueadores são eficazes no tratamento dos STUI associados à HPB, mas o seu mecanismo de ação não impede a progressão da doença, apenas o alívio dos sintomas <sup>4,5</sup>(A). Os efeitos colaterais mais comuns de alfa- bloqueadores são astenia, tontura e hipotensão ortostática, ejaculação retrógrada <sup>5</sup>(A). A silodosina está associada à melhora dos sintomas, porém, aumenta a disfunção ejaculatória em homens com STUI moderados a graves associados com HPB <sup>6</sup>(A).

### **Inibidores da enzima 5-alfa-redutase (i5AR)**

Existem atualmente duas medicações que atuam inibindo a 5AR: a finasterida e a dutasterida. A finasterida é o inibidor seletivo da isoenzima tipo II e a

dutasterida, o inibidor não seletivo, inibindo as isoenzimas I e II. Os inibidores de 5-alfa-redutase podem ser prescritos a homens com sintomas do trato urinário baixo e próstata aumentada (>40 mL) ou PSA elevado (>1,6 ng/mL) e podem prevenir a progressão da doença, reduzindo a necessidade de cirurgia e retenção urinária aguda <sup>7-11</sup>(A)<sup>12</sup>(B). Uma limitação ao uso da monoterapia com inibidores da 5AR é o período de ação: para a melhora sintomática dos STUI associados à HPB são necessários entre quatro e seis meses de terapia. A finasterida e a dutasterida têm eficácia semelhante na redução do volume prostático e melhora dos sintomas urinários na HBP <sup>13</sup>(B). Os efeitos adversos mais relevantes incluem diminuição da libido, disfunção erétil e desordens de ejaculação. De 1 a 2% dos pacientes desenvolvem ginecomastia (aumento das mamas com sensibilidade na mama ou mamilo). Não há associação

estatisticamente significativa com uso da dutasterida e o aumento do risco de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral <sup>14</sup>(**A**).

### **Antimuscarínicos**

Estes medicamentos têm a propriedade de inibir a ação da acetilcolina e, conseqüentemente, reduzir a contratilidade do músculo detrusor. As drogas disponíveis atualmente no Brasil são: oxibutinina, tolterodina, darifenacina e solifenacina. Os antagonistas de receptores muscarínicos devem ser considerados em homens com sintomas do trato urinário baixo que apresentam predominantemente sintomas de armazenamento vesical <sup>15</sup>(**A**). Essa classe medicamentosa deve ser utilizada com cautela em homens com HPB e obstrução infravesical, principalmente associadas a resíduo pós-miccional

elevado (>200mL), devido à possibilidade de esvaziamento incompleto e desenvolvimento de retenção urinária aguda <sup>15</sup>(A). Os efeitos adversos mais comuns incluem boca seca, constipação, dificuldades de micção, nasofaringite, tontura, confusão mental e agitação.

### **Beta-3 agonistas**

Nova classe medicamentosa no tratamento dos sintomas de armazenamento vesical, estimula o sistema simpático durante o enchimento vesical, promovendo o relaxamento da musculatura detrusora, com aumento da capacidade funcional vesical, diminuição da frequência urinária e dos episódios de urgência miccional e de perdas urinárias por urgência. Por não atuar sobre o sistema parassimpático, não há interferência no processo de contração detrusora na fase

de esvaziamento vesical, o que minimiza o risco de promover retenção urinária. Um ensaio clínico randomizado duplo cego de longo prazo confirmou a persistência da eficácia da mirabegrona (beta-3 agonista) ao longo de doze meses na diminuição dos sintomas de armazenamento vesical, com taxas de efeitos adversos comparáveis ao antimuscarínico utilizado como controle ativo, à exceção da ocorrência de boca seca, três vezes inferior à esta classe<sup>16</sup>**(A)**.

### **Terapia combinada (antimuscarínicos e bloqueador alfa-1)**

A combinação de anticolinérgico e bloqueador alfa-1 pode reduzir significativamente os sintomas de armazenamento e a frequência urinária, conforme verificado em estudo de longo prazo<sup>16</sup>**(A)**. Embora possa aumentar o risco de retenção urinária aguda (RUA) em pacientes com HBP que apresentem,

inicialmente, resíduo pós miccional (RPM) acima de 150mL, a taxa de RUA nos indivíduos com RPM menor que 150mL é baixa, em torno de 1%<sup>17-20</sup>**(A)**.

### **Terapia combinada (alfa-bloqueador e i5-alfa-redutase)**

A combinação de alfa-bloqueadores e inibidores da 5-alfa-redutase é um tratamento efetivo para pacientes com STUI moderados a intensos, aumento do volume prostático (> 40 mL), PSA elevado (> 1,6 ng/mL) e fluxo urinário máximo reduzido. A terapia combinada é válida não apenas para alívio dos sintomas, mas, principalmente, para reduzir o risco de progressão da HPB, o que inclui, além do aumento do escore de sintomas, a ocorrência de retenção urinária, necessidade de tratamento cirúrgico, incontinência e infecção urinária e insuficiência renal<sup>7-11</sup>**(A)**<sup>12</sup>**(B)**, e é recomendada para tratamento com duração

mínima de um ano. Um estudo randomizado multicêntrico, sem cegamento, incluindo pacientes virgens de tratamento com HBP moderadamente sintomática, concluiu que uma dose fixa de dutasterida / tansulosina pode reduzir o risco de progressão clínica e melhorar os sintomas em comparação com a uma conduta expectante com introdução de tansulosina opcional (início da terapia definido por protocolo se os sintomas não melhoraram)<sup>21</sup>(A).

### **Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE-5)**

Vários estudos comprovam o efeito dos inibidores da PDE5 (iPDE-5) no tratamento da HPB <sup>23-25</sup>(A). Os prováveis mecanismos de ação são decorrentes dos efeitos sobre o relaxamento do músculo liso, na proliferação de células endoteliais, na melhora do fluxo sanguíneo e na atividade sobre os nervos



eferentes prostáticos <sup>26</sup>(**D**). Atualmente a tadalafila (5 mg uma vez ao dia) esta aprovada no Brasil para o tratamento dos sintomas urinários associados à HPB. Essa indicação está baseada em ensaios clínicos, randomizados e duplo-cegos comparados com placebo que mostraram redução significativa do I-PSS em doze semanas<sup>23,24,27,28</sup>(**A**). Estudo prospectivo placebo controlado de tadalafil, com tamsulosina como comparador ativo, mostrou que a tadalafila levou a diminuição do *International Prostate Symptom Score* (I-PSS) semelhante a tamsulosina, a partir da primeira semana <sup>24</sup>(**A**). Como os iPDE5 são indicados para o tratamento da disfunção erétil, essa classe terapêutica pode ser uma opção no tratamento dos pacientes que apresentam as duas patologias<sup>23,24,27</sup>(**A**).

### **Terapia combinada (iPDE5 e alfa-bloqueadores)**

O uso simultâneo de inibidores PDE-5 e alfa bloqueadores pode causar hipotensão sintomática. A redução deste risco pode ocorrer: com tadalafil; com alfa bloqueadores uro-seletivos (tansulosina, alfuzosina); com baixas dose de alfa bloqueadores; separando as doses por várias horas em vez de uso simultâneo; aguardando para iniciar o segundo agente, até que o paciente esteja tomando uma dose estável do primeiro <sup>29</sup>**(D)**. Uma revisão sistemática com metanálise incluiu sete ensaios clínicos randomizados (ECRs) [N = 515 pacientes] e avaliou a eficácia dos inibidores da PDE5 isoladamente ou em combinação com alfa-bloqueadores no tratamento da disfunção erétil e dos sintomas do trato urinário inferior (STUI), em um seguimento que variou de 60 dias a três meses. Para o tratamento da disfunção erétil, a terapia combinada produziu um aumento estatisticamente significativo na pontuação do

*International Index of Erectile Function-Erectile Function (IIEF-EF)*, na comparação com o grupo que usou apenas inibidores da PDE-5 (MD 2.25, IC95% = 0.07 a 4.43; 6 ensaios;  $I^2=78\%$ ). No tratamento dos STUI, a combinação de inibidores da PDE5 e alfa-bloqueadores produziu reduções estatisticamente significativas na pontuação do I-PSS (MD -4,21, IC 95% -7,09 a -1,32; 5 ensaios;  $I^2 = 93\%$ ) e aumento no fluxo urinário máximo ( $Q_{max}$ ) [MD 1.43, IC95% 0,38 a 2,47; quatro ensaios;  $I^2 = 0\%$ ]. Estes resultados devem ser analisados com cautela devido a alta heterogeneidade entre os estudos para alguns desfechos, portanto, a adição de inibidores da PDE-5 aos alfa bloqueadores pode melhorar os sintomas do trato urinário inferior, secundários a HBP <sup>30</sup>**(A)**.

### **Terapia combinada (iPDE5 e i5-alfa-redutase)**

Um ECR com intervalos de confiança incluindo diferenças clinicamente sem importância, 696 homens com idade  $\geq 45$  anos e hipertrofia benigna da próstata foram randomizados para tadalafil 5 mg uma vez ao dia associado a finasterida 5 mg / dia ou placebo mais finasterida 5 mg / dia, durante 26 semanas. Os sintomas da próstata foram avaliados pelo I-PSS. No início do estudo, todos os pacientes tiveram I-PSS  $\geq 13$  pontos, volume prostático  $\geq 30$  cm<sup>3</sup> e não tinham recebido tratamento prévio com inibidores da 5-fosfodiesterase. Um total de 592 pacientes (85%) completaram o estudo. O tratamento combinado (tadalafila + finasterida) comparado com apenas finasterida reduziu, em média, o I-PSS após 26 semanas em 5,5 pontos vs. 4,5 pontos, respectivamente (diferença da média dos mínimos quadrados de 1 ponto, IC95% 0,2 a 1,9 pontos). Para esta comparação a taxa de eventos adversos (leve/moderados), relacionados com o

tratamento, foi de 31% vs. 27% (valor do p não relatado). A terapia combinada, comparada com apenas finasterida, mostrou uma melhora do paciente, mas não uma impressão global de melhora clínica <sup>31</sup>(**A**). Portanto, a adição de tadalafil a finasterida pode moderadamente melhorar os sintomas urinários em homens com HBP <sup>31</sup>(**A**).

O acréscimo de tadalafil a finasterida não pode aumentar a resposta ao tratamento clinicamente significativa na semana 26, com base em uma análise secundária post hoc do ECR acima descrito<sup>31</sup>(**A**). A resposta clinicamente significativa foi definida como uma redução  $\geq 3$  pontos ou  $\geq 25\%$ , no total do I-PSS. Comparando a terapia combinada (tadalafil + finasterida) com apenas finasterida, na semana 26, a redução  $\geq 3$  pontos no IPSS foi de 71,4% vs. 70,2%, respectivamente (não significativo) e a redução  $\geq 25\%$  no I-PSS de 62% vs. 58,3% (não significativo). A terapia combinada esteve associada,

significativamente, a uma maior satisfação com o tratamento, em análise pré-especificada<sup>32</sup>(**B**).

Em uma análise de subgrupo deste estudo, que incluiu 404 homens sexualmente ativos, a tadalafila mais finasterida esteve associada com uma maior pontuação para função erétil, comparada com apenas finasterida ( $p < 0,001$  para todos os momentos analisados)<sup>31</sup>(**A**).

## Recomendações

- Homens com sintomas leves ou moderados, com impacto mínimo na qualidade de vida, são candidatos a vigilância ativa. **(A)**
- Os alfa-bloqueadores são recomendados no tratamento dos STUI associados a HPB, com melhora rápida dos sintomas, porém seu mecanismo de ação não interfere na evolução da doença. **(A)**
- Os inibidores da 5-alfa-redutase são recomendados para homens com sintomas do trato urinário inferior, próstata aumentada e/ou PSA elevado. Os resultados começam a ser observados em alguns meses (quatro a seis meses), no entanto, podem prevenir a progressão da doença reduzindo a necessidade de cirurgia e retenção urinária aguda. **(A)**
- A terapia com inibidores da 5-alfa-redutase associada a alfa-bloqueadores é recomendada para homens com sintomas do trato urinário inferior moderados a intensos, próstata aumentada e/ou PSA elevado e fluxo urinário máximo reduzido. **(A)**

- A terapia com inibidores da 5-alfa-redutase associada a alfa-bloqueadores não é recomendada para tratamento com duração inferior a um ano. **(A)**
- Os antagonistas de receptores muscarínicos e os beta-3 agonistas devem ser considerados em homens com sintomas do trato urinário baixo que apresentam predominantemente sintomas de armazenamento vesical. (A)
- A terapia com anticolinérgico mais bloqueador alfa-1 pode aumentar o risco de retenção urinária aguda, em pacientes com HBP que apresentam resíduo pós miccional elevado. **(A)**
- Para estes casos específicos, na vigência de STUI mistos, pode-se considerar a utilização de medicação beta-3 agonista com menor risco de retenção urinária.
- Os inibidores da PDE5 são recomendados no tratamento dos STUI associados a HPB. Essa classe terapêutica pode ser uma opção no tratamento dos pacientes que apresentam disfunção erétil e STUI associados a HPB. **(A)**



- A adição de inibidores da PDE-5 aos alfa bloqueadores pode melhorar os sintomas do trato urinário inferior, secundários a HBP. **(A)**
- A tadalafila mais finasterida está associada a uma melhora na função erétil, comparada com apenas finasterida. **(A)**
- Os pacientes devem ser alertados para os eventuais efeitos colaterais do tratamento medicamentoso da HPB. **(D)**
- Em decorrência da falta de evidencia científica, não existe recomendação para o uso de fitoterápicos no tratamento dos STUI associados a HPB. **(A)**

## REFERÊNCIAS:

1. Wiygul J, Babayan RK. Watchful waiting in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2009;19(1):3-6.
2. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD001423. PMID: 23235581
3. Morgia G, Russo GI, Voce S, Palmieri F, Gentile M, Giannantoni A et al. Serenoa repens, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). *Prostate* 2014;74(15):1471-80. PMID: 25154739
4. 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 18; 349:2387-98. PMID: 14681504
5. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms

related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract.* 2008 Oct;62(10):1547-59. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01880.x. Review. PubMed PMID: 18822025; PubMed Central PMCID: PMC2658011

6. Novara G, Chapple CR, Montorsi F. Individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH): subgroup analyses of efficacy and safety data. *BJU Int* 2015; 115:802-14. PMID:25130493
7. 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 18; 349:2387-98. PMID: 14681504
8. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999; 54:662-9. PMID: 10510925

9. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179:616-21; discussion 621. PMID: 18082216
10. Roehrborn CG, Barkin J, Tubaro A, Emberton M, Wilson TH, Brotherton BJ, et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. *BJU Int* 2014; 113:623-35. PMID: 24127818
11. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2179-84. PMID: 15126539
12. Boyle P, Roehrborn C, Harkaway R, Logie J, de la Rosette J, Emberton M. 5-Alpha reductase inhibition provides superior benefits to alpha

blockade by preventing AUR and BPH-related surgery. Eur Urol 2004; 45:620-6; discussion 626-7. PMID: 15082205

13. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int 2011; 108:388-94. PMID: 21631695
14. Loke YK, Ho R, Smith M, Wong O, Sandhu M, Sage W, Singh S. Systematic review evaluating cardiovascular events of the 5-alpha reductase inhibitor - Dutasteride. J Clin Pharm Ther 2013; 38:405-15. PMID: 23815285
15. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011; 65:487-507. PMID: 21210910
16. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor

- agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013; 63(2): 296-305. PMID: 23195283
- 17.** Drake MJ, Chapple CR, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M et al. Long-term Safety and Efficacy of Single-tablet Combinations of Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in Men with Storage and Voiding Lower Urinary Tract Symptoms: Results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II Open-label Extension, on behalf of the NEPTUNE Study Group. *Eur Urol* 2015; 67: 262-70. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.013
  - 18.** Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, Wei JT. The efficacy and safety of combined therapy with  $\alpha$ -blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013; 190:2153-60. PMID: 23727412
  - 19.** Hao N, Tian Y, Liu W, Wazir R, Wang J, Liu L, et al. Antimuscarinics and  $\alpha$ -blockers or  $\alpha$ -blockers monotherapy on lower urinary tract symptoms--a meta-analysis. *Urology* 2014; 83(3):556-62. PMID: 24361007

20. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol* 2013; 64:1003-12. PMID: 23932438
21. Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int* 2015; 116:450-9. PMID: 25565364
22. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int* 2011; 107:1110-6. PMID: 21244606

- 23.** 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; 9:271-81. PMID: 21981682
- 24.** Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61:917-25. PMID: 22297243
- 25.** 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; 61:994-1003. PMID: 22405510
- 26.** Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms



secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn* 2011; 30(3):292-301. PMID: 21284024

27. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009; 56:727-35. PMID: 19409693
28. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, Cox D, Watts S, Dey D, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013 ; 82:667-73. PMID: 23876588
29. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* 2010 6;122:88-95. PMID: 20606131
30. Yan H, Zong H, Cui Y, Li N, Zhang Y. The efficacy of PDE5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for the treatment of erectile

dysfunction and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11(6):1539-45. PMID: 24621088

- 31.** Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014; 191:727-33. PMID: 24096118
- 32.** Roehrborn CG, Casabé A, Glina S, Sorsaburu S, Hennes C, Viktrup L. Treatment satisfaction and clinically meaningful symptom improvement in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: Secondary results from a 6-month, randomized, double-blind study comparing finasteride plus tadalafil with finasteride plus placebo. *Int J Urol* 2015;22:582-7. PMID: 25827166
- 33.** Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence disponível em <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

**34.** Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. Chest 2006; 129: 174-81. PMID: 16424429

# ANEXO I

## 1. Pergunta Estruturada

<b>P</b> – Hiperplasia Prostática Benigna
<b>I</b> – Métodos terapêuticos medicamentosos
<b>C</b> -
<b>O</b> – Progressão, sobrevida câncer específica/global, efeitos adversos

## 2. Estratégia de Busca de Evidência

### 2.1. PubMed-Medline

(Hyperplasia OR Benign Prostatic Hypertrophy OR BPH OR Prostatic Hyperplasia) AND (Adrenergic alpha-1 Receptor Antagonists OR Adrenergic

alpha-2 Receptor Antagonists OR Adrenergic alpha-Antagonist OR Adrenergic alpha Blockers OR 5-alpha Reductase Inhibitors OR 5ARIs OR Muscarinic Antagonists OR Antimuscarinics OR Phosphodiesterase 5 Inhibitor\* OR Inhibitors, PDE-5 OR PDE5) AND (Therapy/Narrow[filter] OR systematic[sb])

1ª RECUPERAÇÃO = 717 estudos

### **3. Trabalhos Recuperados**

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

Os artigos recuperados pela busca foram avaliados inicialmente pelos títulos. Os títulos identificados foram reavaliados pelos resumos (*abstracts*) e aqueles selecionados tiveram seus artigos avaliados na íntegra. Dois autores avaliaram independentemente os resultados e as divergências foram resolvidas por discussão entre os mesmos.

#### **4. Critérios de exclusão dos trabalhos selecionados**

Estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., estudos em duplicata, força da evidência fraca (Oxford e GRADE)<sup>33,34</sup>.

##### **4.1. Idioma**

Artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

##### **4.2. Segundo a publicação**

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## **5. Extração dos resultados**

As recomendações foram elaboradas a partir de discussão da literatura escolhida com o grupo de relatores seguindo grau de recomendação de Oxford/GRADE<sup>33,34</sup>.