

E-BOOK

TRATAMENTO CLÍNICO

HBP

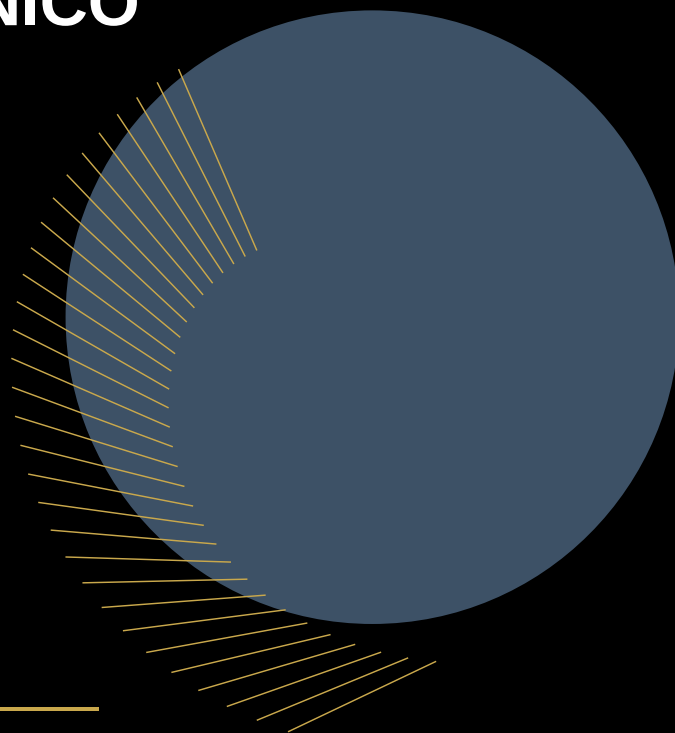
HIPERPLASIA

BENIGNA DA

PRÓSTATA

Alfabloqueadores • 5-ARI • Antimuscarínicos

Tadalafila • Terapias Combinadas



Dr.

ALEXANDRE SATO

Urologia e Cirurgia Robótica

SUMÁRIO

01 Visão Geral do Tratamento Clínico

- Quando iniciar tratamento farmacológico
- Algoritmo de escolha terapêutica por perfil
- Metas do tratamento e critérios de resposta

02 Alfabloqueadores (α 1-Bloqueadores)

- Mecanismo de ação e início de efeito
- Comparativo entre os principais fármacos
- Efeitos adversos e contraindicações
- Síndrome da Íris Flácida Intraoperatória (IFIS)

03 Inibidores da 5-Alfa Redutase (5-ARI)

- Finasterida vs. dutasterida
- Impacto no volume prostático e no PSA
- Efeitos sexuais e manejo
- Papel na prevenção da progressão

04 Antimuscarínicos e Beta-3 Agonistas

- Bexiga hiperativa associada à HBP
- Solifenacina, tolterodina, darifenacina, oxibutinina
- Mirabegrona e vibegrona — vantagens em idosos
- Cuidados: RPM e contraindicações

05 Tadalafila e Inibidores de PDE5

- Mecanismo de ação na HBP
- Eficácia clínica e comparação com alfabloqueadores
- HBP + disfunção erétil: tratamento único
- Contraindicações e interações com alfabloqueadores

06 Terapias Combinadas

- Alfabloqueador + 5-ARI (CombAT / MTOPS)
- Alfabloqueador + antimuscarínico
- Alfabloqueador + tadalafila
- Quando escalar para combinação tripla

07 Seguimento e Critérios para Cirurgia

- Protocolo de acompanhamento por fármaco
- Critérios de falha clínica
- Indicações absolutas de cirurgia



CAPÍTULO 1

Tratamento Clínico

Visão Geral do

Indicações • Algoritmo • Metas

Visão Geral do Tratamento Clínico

O tratamento farmacológico da **Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP)** é indicado para pacientes com sintomas do trato urinário inferior (STUI) que impactam a qualidade de vida, na ausência de indicações cirúrgicas absolutas. O objetivo principal é melhorar os sintomas, preservar a função vesical e prevenir a progressão da doença.

Para o paciente: Nem toda HBP precisa de cirurgia. Na maioria dos casos, remédios bem indicados controlam os sintomas com segurança por anos. A chave é tomar o medicamento certo, no momento certo e com acompanhamento regular.

Quando Iniciar o Tratamento Farmacológico

IPSS ≥ 8 : Sintomas moderados a graves com impacto na qualidade de vida.

QoL ≥ 3 : Escore de qualidade de vida comprometido, mesmo com IPSS menor.

Urofluxometria alterada: Qmáx < 15 ml/s associado a sintomas.

RPM elevado (50–300 ml): Esvaziamento incompleto sem indicação cirúrgica imediata.

Vigilância ativa insatisfatória: Progressão documentada de sintomas no seguimento.

Algoritmo de Escolha por Perfil do Paciente

Perfil do paciente	Fármaco preferencial	Alternativa / Adição
STUI obstrutivos, próstata < 30 ml	Alfabloqueador	Tadalafila 5 mg (se DE associada)
STUI obstrutivos, próstata ≥ 40 ml	Alfabloqueador + 5-ARI	Adicionar tadalafila se DE
STUI irritativos predominantes	Antimuscarínico ou Mirabegrona	Associar alfabloqueador se obstrução
HBP + Disfunção erétil	Tadalafila 5 mg/dia	Associar alfabloqueador se necessário
HBP + Noctúria isolada	Avaliar causa (poliúria noturna?)	Desmopressina se poliúria noturna confirmada
Alto risco de progressão (PSA > 1,5, volume > 40 ml)	Alfabloqueador + 5-ARI	Monitorar PSA semestral

Metas do Tratamento

- Redução do IPSS ≥ 3 pontos (mínima diferença clinicamente significativa)
- Melhora do Qmáx $\geq 1,5$ –2 ml/s
- Redução do RPM para < 50 ml
- Melhora da qualidade de vida (QoL ≤ 2)
- Prevenção de retenção urinária aguda (RAU) e necessidade cirúrgica

Critério de falha clínica: ausência de melhora do IPSS após 3 meses de tratamento otimizado, piora progressiva do Qmáx, episódios de RAU ou comprometimento da função renal. Nesses casos, reavaliar indicação cirúrgica.

2



CAPÍTULO 2

Alfabloqueadores

Mecanismo • Comparativo • Efeitos Adversos

Alfabloqueadores (α 1-Bloqueadores)

Os alfabloqueadores são os fármacos de **primeira linha** para HBP. Bloqueiam receptores α 1-adrenérgicos no músculo liso prostático, colo vesical e uretra proximal, promovendo relaxamento e melhora imediata do fluxo urinário. O efeito clínico se inicia em **24–72 horas**. Não reduzem o volume da próstata nem alteram o PSA.

Para o paciente: Este remédio relaxa o músculo da próstata e da saída da bexiga, facilitando o fluxo de urina rapidamente — muitos pacientes sentem melhora já nos primeiros dias. Tome sempre com água e, de preferência, após as refeições para reduzir tonturas.

Comparativo dos Principais Fármacos

Fármaco	Dose diária	Seletividade α 1	Perfil de uso	Efeitos adversos
Tansulosina	0,4 mg	α 1A / α 1D (urossel.)	1ª linha — padrão	Ejaculação retrógrada, IFIS*
Silodosina	8 mg	α 1A (alta)	Máxima urossel.; menos hipotensão	Ejaculação retrógrada até 28%
Alfuzosina	10 mg	α 1 não seletiva	Boa tolerância; sem disfunção sexual	Hipotensão postural leve, cefaleia
Doxazosina	1–8 mg	α 1 não seletiva	Útil em HBP + HAS	Hipotensão 1ª dose; tontura; cautela > 70a
Terazosina	1–10 mg	α 1 não seletiva	Útil em HBP + HAS	Hipotensão 1ª dose; sonolência

* IFIS (Síndrome da Íris Flácida Intraoperatória): tansulosina e silodosina podem causar flacidez da íris durante cirurgia de catarata, mesmo anos após a suspensão. Informe sempre o oftalmologista sobre o uso desses medicamentos.

Orientações Práticas

Horário de tomada

Preferir à noite (ao deitar) para minimizar o risco de hipotensão postural, especialmente nas primeiras semanas.

Fenômeno de 1ª dose

Doxazosina e terazosina podem causar hipotensão intensa na primeira dose. Iniciar com dose baixa (1 mg) e titular progressivamente.

Hipotensão ortostática

Orientar o paciente a levantar-se devagar. Cautela em idosos, pacientes com doença cardiovascular ou em uso de anti-hipertensivos.

Disfunção sexual

Silodosina e tansulosina causam ejaculação retrógrada (sem ejaculado). Não é prejudicial à saúde, mas importante informar previamente.

Suspensão antes de cirurgia de catarata

Suspender tansulosina e silodosina pelo menos 2 semanas antes (quando possível). Discutir com o oftalmologista.



CAPÍTULO 3

Redutase

Inibidores da 5-Alfa

Finasterida • Dutasterida • PSA • Efeitos Sexuais

Inibidores da 5-Alfa Redutase (5-ARI)

Os 5-ARIs bloqueiam a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), o principal androgênio responsável pelo crescimento prostático. São indicados em próstatas $\geq 30\text{--}40\text{ ml}$ ou PSA $> 1,5\text{ ng/ml}$. Reduzem o volume prostático em **20–30%** e diminuem significativamente o risco de retenção urinária aguda e de necessidade cirúrgica a longo prazo.

Para o paciente: Este remédio encolhe a próstata lentamente. Leva de 6 a 12 meses para sentir o efeito máximo — por isso é fundamental não parar de tomar antes desse prazo. Uma das primeiras mudanças que o médico observa é a redução do PSA.

Finasterida vs. Dutasterida

Fármaco	Dose	Enzima inibida	Redução PSA	Tempo para efeito máximo
Finasterida	5 mg/dia	5 α -R tipo 2	~50% em 6 meses	6–12 meses (volume)
Dutasterida	0,5 mg/dia	5 α -R tipo 1 e tipo 2	~70% em 6 meses	6–12 meses (volume)

Impacto no PSA — Ponto Crítico

Os 5-ARIs reduzem o PSA em **~50% (finasterida)** e **~70% (dutasterida)** após 6 meses de uso contínuo. Isso não significa melhora do câncer de próstata — é um efeito farmacológico. Para interpretação correta em pacientes em uso de 5-ARI:

- Multiplique o PSA medido por 2 para estimar o PSA "real" (finasterida).
- Qualquer aumento do PSA durante o uso de 5-ARI deve ser investigado — não aguardar.
- Registrar o PSA basal antes de iniciar e novo basal após 6 meses.

Efeitos Sexuais e Manejo

Disfunção erétil (5–8%)

Geralmente reversível após suspensão. Informar previamente para não gerar abandono inadvertido. Pode ser manejada com tadalafila 5 mg (duplo benefício).

Redução da libido (2–5%)

Moderada e transitória na maioria dos casos. Se persistente, reavaliar fármaco.

Ejaculação retrógrada (1–2%)

Menos frequente que com alfabloqueadores. Sem impacto na fertilidade em idade avançada, mas relevante em homens mais jovens.

Síndrome pós-finasterida

Descrita em série de casos — disfunção sexual, humor depressivo e névoa cognitiva persistentes após suspensão. Fenômeno controverso; ainda sem consenso causal. Discutir com o paciente antes de iniciar em homens jovens.

Prevenção de câncer de próstata: 5-ARIs reduzem a incidência de câncer de baixo grau (Gleason ≤ 6), mas o impacto no câncer de alto grau ainda é debatido. Não há indicação formal para uso exclusivamente preventivo na prática clínica atual.



4

CAPÍTULO 4

Beta-3 Agonistas Antimuscarínicos e

Bexiga Hiperativa • Idosos • Segurança

Antimuscarínicos e Beta-3 Agonistas

Na HBP, os sintomas de **armazenamento** (urgência, frequência, noctúria) frequentemente coexistem com os obstrutivos. Quando predominam, sugerem hiperatividade do detrusor (HAD) associada, que não responde adequadamente ao alfabloqueador isolado. Antimuscarínicos e beta-3 agonistas atuam na bexiga, reduzindo contrações involuntárias e aumentando a capacidade vesical.

Para o paciente: Se você tem muita vontade urgente de urinar, vai ao banheiro muitas vezes ao dia ou acorda várias vezes à noite, pode existir um componente de bexiga irritada além da próstata. Estes medicamentos agem diretamente na bexiga para reduzir esses sintomas.

Atenção: Antes de iniciar antimuscarínico em HBP, confirmar RPM < 150 ml (idealmente < 100 ml). RPM elevado aumenta o risco de retenção urinária aguda.

Comparativo dos Principais Fármacos

Classe	Fármaco	Dose	Mecanismo / vantagem	Cuidados
Antimusc.	Solifenacina	5–10 mg/dia	Seletividade M3 vesical	Cautela: glaucoma, constipação, RPM > 150 ml
	Tolterodina	2–4 mg/dia	Perfil amplo e bem estudado	Xerostomia; cautela em idosos
	Darifenacina	7,5–15 mg/dia	Menor efeito cognitivo — seletivo M3	Constipação; não em glaucoma
	Oxibutinina	5–15 mg/dia	Efeito rápido; barato	Mais efeitos anticolinérgicos; evitar > 70 anos
Beta-3 ag.	Mirabegrona	25–50 mg/dia	Sem efeitos anticolinérgicos — 1ª escolha em idosos	Monitorar PA; interação CYP2D6
	Vibegrona	75 mg/dia	Sem interação CYP2D6 — polimedicados	Perfil favorável; dados ainda limitados vs. mirabegrona

Beta-3 Agonistas — Vantagens em Idosos

Mirabegrona e vibegrona ativam receptores β_3 -adrenérgicos na bexiga, promovendo relaxamento do detrusor sem os efeitos anticolinérgicos clássicos (boca seca, constipação, confusão mental). São preferíveis em pacientes idosos, com comprometimento cognitivo, glaucoma ou constipação crônica. A **mirabegrona** possui a evidência mais consolidada; a **vibegrona** não interage com CYP2D6, sendo vantajosa em pacientes polimedicados.

Critérios para Escolha entre Antimuscarínico e Beta-3 Agonista

Idoso ou com comprometimento cognitivo: Mirabegrona ou vibegrona (1ª escolha)

Glaucoma de ângulo fechado: Beta-3 agonista (antimuscarínicos contraindicados)

Constipação crônica ou doença de Parkinson: Beta-3 agonista

Polimedicado (risco de interação CYP2D6): Vibegrona

Hipertensão não controlada: Cautela com mirabegrona (pode elevar PA levemente)

Custo ou disponibilidade: Solifenacina ou tolterodina (evidência estabelecida, custo menor)



5

CAPÍTULO 5

PDE5

Tadalafila e Inibidores de

HBP + DE • Eficácia • Contraindicações

Tadalafila e Inibidores de PDE5

A **tadalafila 5 mg/dia** é o único inibidor de PDE5 aprovado pela FDA e EMA especificamente para o tratamento dos STUI/HBP, com ou sem disfunção erétil (DE) associada. Diferentemente das demais indicações de iPDE5, o uso na HBP é contínuo e em dose fixa baixa — não sob demanda.

Para o paciente: A tadalafila 5 mg ao dia foi aprovada para tratar os sintomas da próstata. Se você também tem dificuldade de ereção, este remédio pode tratar os dois problemas ao mesmo tempo. É tomado todos os dias, independente da atividade sexual.

Perfil Completo da Tadalafila na HBP

Tópico	Detalhes
Dose aprovada (STUI/HBP)	5 mg uma vez ao dia — uso contínuo (não sob demanda)
Mecanismo na HBP	Inibição da PDE5 → ↑GMPc → relaxamento do músculo liso prostático, uretral e vesical; melhora da isquemia da bexiga
Início de efeito (STUI)	Melhora do IPSS em 2–4 semanas; máxima em 4–8 semanas
Eficácia clínica	Redução do IPSS de 4–6 pontos vs. placebo; não inferior ao alfabloqueador em próstatas < 40 ml (EAU 2024)
Vantagem exclusiva	Único fármaco aprovado para tratar HBP e DE simultaneamente; não causa ejaculação retrógrada
Contraindicações absolutas	Nitratos em qualquer formulação (incluindo nitroglicerina sublingual, mononitrato, dinitrato); riociguato
Associação com alfabloqueadores	Tansulosina e alfuzosina: seguras. Doxazosina e terazosina: risco de hipotensão aditiva — evitar ou iniciar com cautela (doses menores)
Função renal / hepática	Ajuste de dose se ClCr < 30 ml/min; não recomendado em insuficiência hepática grave (Child C)

Comparação com Alfabloqueadores

Metanálises recentes (EAU 2024) demonstram que a tadalafila 5 mg/dia tem eficácia semelhante ao alfabloqueador na redução do IPSS em próstatas < 40 ml, com o benefício adicional de melhorar a função erétil. Não é superior em Qmáx — o alfabloqueador ainda tem vantagem no componente obstrutivo objetivo.

Parâmetro	Alfabloqueador	Tadalafila 5 mg/dia
Melhora do IPSS	4–6 pontos	3–5 pontos
Melhora do Qmáx	2–4 ml/s	1–2 ml/s
Início de efeito	24–72 horas	2–4 semanas
Melhora da DE	Não / negativo (ejac. retróg.)	Sim (IIEF +6 pontos)
Ejaculação retrógrada	Sim (silodosina/tansulosina)	Não
Hipotensão ortostática	Possível (não selet.)	Leve (< 5 mmHg)

Posicionamento atual (EAU 2024): Tadalafila é recomendada como monoterapia em homens com HBP + DE, e como alternativa ao alfabloqueador em próstatas < 40 ml sem componente irritativo predominante. Em

próstatas ≥ 40 ml, preferir terapia combinada com 5-ARI.



CAPÍTULO 6

Terapias Combinadas

CombAT • MTOPS • Escalada Terapêutica

Terapias Combinadas

A monoterapia controla a maioria dos casos leves a moderados, mas pacientes com sintomas mistos, próstata volumosa ou alto risco de progressão frequentemente se beneficiam de combinações farmacológicas. A escolha deve ser individualizada, com atenção à tolerabilidade e ao perfil de efeitos adversos aditivos.

Combinação	Indicação ideal	Benefício esperado	Estudo de referência
Alfabloq. + 5-ARI	Próstata ≥ 40 ml, PSA $> 1,5$, risco de progressão	Reduz RAU*, necessidade cirúrgica e progressão	CombAT, MTOPS
Alfabloq. + Antimusc.	STUI mistos, urgência predominante, RPM < 150 ml	Melhora urgência, frequência e noctúria	TIMES, VICTOR
Alfabloq. + Tadalafila	HBP + DE; sintomas obstrutivos e irritativos	Melhora STUI + função erétil; sinergismo	Estudos fase III (Eli Lilly)
5-ARI + Tadalafila	HBP volumosa + DE, sem urgência	Redução de volume + melhora erétil	Dados emergentes
Alfabloq. + 5-ARI + Antimusc.	HBP volumosa + STUI mistos refratários	Controle sintomático abrangente antes de cirurgia	Uso off-label

Alfabloqueador + 5-ARI — Evidência de Maior Peso

O estudo **CombAT** (4.844 pacientes, 4 anos) comparou dutasterida + tansulosina vs. monoterapias. A combinação reduziu o risco relativo de progressão clínica em 44%, de RAU em 68% e de cirurgia em 71% vs. tansulosina isolada. O benefício foi maior em próstatas ≥ 40 ml e PSA $> 1,5$ ng/ml.

O estudo **MTOPS** (3.047 pacientes, 5 anos) confirmou que a combinação doxazosina + finasterida foi superior às monoterapias na prevenção da progressão clínica, embora a monoterapia com finasterida já fosse superior ao placebo em desfechos de longo prazo.

Alfabloqueador + Antimuscarínico — Cuidados Essenciais

- Medir RPM antes de iniciar: não associar se RPM > 150 ml (risco de retenção).
- Rever RPM após 4–6 semanas de terapia combinada.
- Preferir antimuscarínicos uroespecíficos (solifenacina, darifenacina) ou mirabegrona.
- Considerar mirabegrona como alternativa mais segura ao antimuscarínico em idosos.
- Estudos TIMES e VICTOR sustentam a eficácia e segurança dessa combinação.

Quando Escalar para Combinação Tripla

A combinação de três fármacos (ex: alfabloqueador + 5-ARI + antimuscarínico) pode ser considerada em casos refratários a terapia dupla, com STUI mistos graves, antes de recorrer à cirurgia. Uso considerado off-label; não há estudos randomizados de grande porte. Sempre reavaliar indicação cirúrgica antes de escalada terapêutica excessiva.

Princípio orientador: iniciar com o agente mais simples, adicionar fármacos de forma sequencial e fundamentada no perfil do paciente, monitorando eficácia e tolerabilidade a cada etapa.



CAPÍTULO 7

para Cirurgia

Seguimento e Critérios

Protocolos • Falha Clínica • Indicações Cirúrgicas

Seguimento e Critérios para Cirurgia

O seguimento regular é parte fundamental do tratamento clínico da HBP. Além de avaliar a resposta terapêutica, permite identificar precocemente a progressão da doença e os casos que se beneficiarão de intervenção cirúrgica.

Intervalo	Avaliação	Objetivo
4–6 semanas	IPSS, efeitos adversos, PA (se alfa-bloq.)	Avaliar resposta inicial e tolerabilidade
3 meses	IPSS, urofluxometria, RPM	Confirmar eficácia; ajustar dose ou trocar fármaco
6 meses	PSA (se em uso de 5-ARI), função renal, IPSS	Novo PSA basal corrigido (x2); vigilância oncológica
Anual	IPSS, PSA, toque retal, urofluxometria, RPM	Monitorar progressão; reconsiderar cirurgia se necessário
Imediato	Retenção urinária aguda, hematúria, IRA	Indicações de avaliação cirúrgica urgente

Indicações Absolutas de Cirurgia

Independentemente da resposta ao tratamento clínico, as seguintes situações requerem **avaliação cirúrgica imediata**:

- Retenção urinária aguda (RAU) recorrente (≥ 2 episódios) ou refratária a sondagem
- Insuficiência renal obstrutiva por uropatia obstrutiva bilateral
- Hematúria macroscópica recorrente refratária ao tratamento com 5-ARI
- Infecções urinárias recorrentes de origem prostática
- Litíase vesical secundária a obstrução infravesical
- Divertículo vesical sintomático por obstrução

Critérios de Falha Clínica

IPSS sem melhora após 3 meses

Ausência de redução ≥ 3 pontos no IPSS com tratamento otimizado.

Q_{máx} em queda progressiva

Piora do fluxo máximo documentada em urofluxometrias seriadas.

RPM crescente

RPM > 200 – 300 ml com risco de complicações renais ou infecciosas.

Impacto severo na qualidade de vida

QoL ≥ 5 persistente mesmo com tratamento farmacológico máximo.

Necessidade de fármacos de alta complexidade

Combinações de três ou mais fármacos com tolerabilidade comprometida.

Mensagem final: o tratamento clínico da HBP é eficaz, seguro e bem tolerado na maioria dos pacientes. A abordagem individualizada — escolhendo o fármaco certo para o perfil certo — permite controle de longo prazo com excelente qualidade de vida e redução do risco cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. EAU Guidelines on Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology, 2024.
2. McVary KT et al. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol. 2011.
3. Roehrborn CG et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin (CombAT). Eur Urol. 2010.
4. McConnell JD et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy (MTOPS). N Engl J Med. 2003.
5. Kaplan SA et al. Tolterodine and tamsulosin for urinary frequency, urgency, and nocturia (TIMES study). JAMA. 2006.
6. Chapple CR et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability. Ther Adv Urol. 2014.
7. Gacci M et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or combined with alpha-blockers for LUTS. Eur Urol. 2012.
8. Oelke M et al. EAU Guidelines on Assessment, Diagnosis and Treatment of Male LUTS. Eur Urol. 2013.
9. Abrams P et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Neurourol Urodyn. 2002.

Dr. Alexandre Sato

Urologia e Cirurgia Robótica

urologiasato@gmail.com