

## Silodosina para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata

A hiperplasia benigna da próstata decorre da proliferação do músculo liso e das células epiteliais situados no interior da zona de transição da próstata<sup>1</sup>. O aumento da glândula parece ser a principal causa de sinais e sintomas do trato urinário inferior, por obstrução direta da saída da bexiga, a partir do crescimento do tecido, e pelo aumento do tono e da resistência do músculo liso no interior da glândula<sup>1</sup>.

Os principais sinais e sintomas da doença são: frequência, noctúria, urgência, sensação de esvaziamento incompleto, intermitência, esforço miccional e jato fraco<sup>1</sup>.

Quando sintomática, a hiperplasia benigna da próstata tem importante impacto na qualidade de vida, por interferir diretamente nas atividades diárias e no padrão do sono<sup>4</sup>. Infecção urinária de repetição, retenção urinária, hematúria e insuficiência renal são complicações que se seguem na história natural da doença<sup>3</sup>.

A prevalência da doença aumenta com a idade, afetando cerca de 50% dos homens aos 60 anos<sup>3</sup> e 90% aos 80 anos<sup>1,3</sup>.

O *International Prostatic Symptoms Score* (IPSS) é aplicado aos pacientes para avaliar a gravidade e a frequência dos sinais e sintomas relacionados à hiperplasia<sup>4</sup>. O escore é obtido a partir da resposta a um questionário com sete perguntas, em que cada uma recebe pontuação de 0 a 5. O escore total, obtido a partir da somatória dos pontos de cada uma das perguntas, pode ser de 0 a 35 pontos<sup>1,5</sup>. Os sinais e sintomas são considerados leves para valores de 0 a 7, moderados de 8 a 19, e graves de 20 a 35. Uma oitava pergunta, com

escores de 0 a 6 (6 para a pior avaliação), avalia o impacto dos sinais e sintomas urinários sobre a qualidade de vida do paciente<sup>5,9</sup>.

Há variações quanto à definição de resposta clinicamente relevante na avaliação da eficácia de um tratamento para hiperplasia benigna da próstata, desde uma redução de pelo menos 3 (até mais de 6 pontos) no escore total da escala IPSS, e de pelo menos 2 a 3 pontos na questão relativa à qualidade de vida<sup>9</sup>.

As opções para o manejo de pacientes com hiperplasia benigna da próstata incluem a observação, terapia farmacológica, terapias minimamente invasivas e tratamento cirúrgico<sup>4</sup>, e têm como objetivos aliviar os sinais e sintomas do trato urinário inferior e prevenir complicações, com o mínimo de efeitos adversos ao tratamento<sup>6</sup>.

Os pacientes assintomáticos não necessitam de tratamento, independentemente do tamanho da glândula, enquanto aqueles com incapacidade para urinar, hematúria macroscópica, infecção recorrente ou cálculos vesicais podem exigir cirurgia<sup>2</sup>.

Os fármacos disponíveis para tratar hiperplasia benigna da próstata são os bloqueadores alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos (alfuzosina, doxazosina, indoramina, prazosina, tansulosina e terazosina) e os inibidores da enzima 5 alfa-redutase (finasterida e dutasterida)<sup>7</sup>.

Silodosina é um bloqueador alfa<sub>1A</sub>-adrenérgico indicado para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata. É proposto que sua alta seletividade para os receptores adrenérgicos

gicos do subtipo  $\alpha_{1A}$  possa conferir maior especificidade para a próstata, produzindo resposta terapêutica no tratamento da doença sintomática com menos efeito sobre a pressão arterial e menos efeitos adversos cardiovasculares<sup>8</sup>.

Três revisões sistemáticas<sup>8,10,11</sup> avaliaram a eficácia e a segurança de silodosina, em comparação a placebo e à tansulosina, a partir de seis ensaios clínicos randomizados. Embora silodosina tenha apresentado diferença estatisticamente significativa comparada ao placebo [redução média de 2,78 pontos (intervalo de confiança de 95%: 2,14-3,42)<sup>8</sup>; 2,90 pontos (2,09-3,71)<sup>10</sup>; e 2,62 pontos (2,04-3,19)<sup>11</sup>], sua eficácia clínica é questionável, uma vez que a redução média no escore total IPSS ao final de 12 semanas de tratamento foi menor do que 3 em todas as análises. Silodosina foi não-inferior à tansulosina 0,4 mg/dia [redução média de 0,4 ponto ( $p > 0,05$ )<sup>11</sup>]. Quanto ao item melhora na qualidade de vida avaliado pelo IPSS, silodosina apresentou limitada redução no escore em comparação ao placebo [redução média de 0,39 ponto (0,21-0,56)]<sup>11</sup>.

Por outro lado, os pacientes tratados com silodosina apresentaram muito mais transtornos ejaculatórios do que os tratados com tansulosina 0,4 mg [odds ratio (OR) 7,76 (3,64-16,55)]<sup>11</sup>. Para os demais efeitos adversos e para a taxa de abandono por eventos adversos, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre silodosina e tansulosina 0,4 mg [OR 0,71(0,51-1,00) e OR 2,04 (0,61-6,82), respectivamente]<sup>11</sup>.

Com base nos estudos considerados nesta análise, silodosina não se mostra mais eficaz do que tansulosina no tratamento de hiperplasia benigna da próstata e não apresenta benefício clínico quando comparada a placebo. Além disto, está associada à maior incidência de transtornos ejaculatórios.

## Referências bibliográficas

1. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Revised, 2010. [acesso em 24 Jul 2014]. Disponível em: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf>
2. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 18ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed, 2013.
3. Rhoden EL, Riedner CE. Fármacos usados no tratamento da hiperplasia benigna de próstata. In: Fuchs FD, Wannmacher L (eds.). Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4a. edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. P. 1120-29.
4. Sociedade Brasileira de Urologia. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Projeto Diretrizes: Hiperplasia Prostática Benigna. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Elaboração Final: 20 de junho de 2006. [acesso em: 25.07.2014]. Disponível em: <http://www.projeto-diretrizes.org.br>
5. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. 1992 Nov;148(5):1549-57.
6. Webber R. Benign prostatic hyperplasia. In: BMJ Publishing Group. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publishing Group Limited, 2006. Web publication date: 17 October 2006 [Acesso em 20 de novembro de 2006].
7. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013.
8. Ding H, Du W, Hou ZZ, Wang HZ, Wang ZP. Silodosin is effective for treatment of LUTS in men with BPH: a systematic review. Asian J Andrology 2013; 15: 121-8;doi: 10.1038/aja.2012.102; published online 10 December 2012.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation: Silodosin (Rapaflo - Watson Pharma Company). Indication: Prostatic Hyperplasia, Benign. CDEC Meeting - March 21, 2012, Notice of CDEC Final Recommendation - April 19, 2012. [acesso em 29. Jul 2014]. Disponível em: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Rapaflo\\_April-20-12.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Rapaflo_April-20-12.pdf)
10. Cui Y, Zong H, Zhang Y. The efficacy and safety of silodosin in treating BPH: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol (2012) 44:1601-1609. DOI 10.1007/s11255-012-0261-6.
11. Novara G, Tubaro A, Sanseverino R, Spatafora S, Artibani W, Zattoni F, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement. World J Urol (2013) 31:997-1008. DOI 10.1007/s00345-012-0944-8.