

**PARECER TÉCNICO****Hiperplasia Prostática benigna****INTRODUÇÃO**

A Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) compreende o aumento do volume da próstata, problemas relacionados à micção decorrentes do aumento volumétrico da próstata e obstrução infravesical, bem como o processo histológico proliferativo dos elementos celulares da próstata.

A HPB é freqüente na população masculina idosa, sendo a idade e a presença de testículos, possíveis fatores determinantes desta condição.<sup>1</sup> As taxas de mortalidade na década de 1980, nos países desenvolvidos aumentaram de 0,5 para 1. 5 / 100.000.<sup>2</sup>

O tratamento da HPB consiste em melhora da qualidade de vida do paciente buscando aliviar os sintomas, bem como impedir a progressão das complicações da doença.<sup>3</sup>

Este parecer tem por objetivo analisar a segurança e eficácia dos inibidores da 5-alfa-redutase e dos antagonistas dos receptores  $\alpha$  1 adrenérgicos no tratamento da HBP.

---

<sup>1</sup> Nardoza Jr, A.; Claro, J de A; Cury, J; Srougi, M. Hiperplasia benigna da próstata. Grupo editorial Moreira Jr. [Internet] Disponível em [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=1973](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=1973).

<sup>2</sup> La Vecchia C<sup>1</sup>, Levi F, Lucchini F. Mortality from benign prostatic hyperplasia: worldwide trends 1950-92. J Epidemiol Community Health. 1995 Aug;49(4):379-84.

<sup>3</sup> González, A B. Hiperplasia benigna da próstata. ACTUALIZACIONES FARMACOLÓGICAS. [Internet] Disponível em [http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2011/8/22/1314000788715\\_revAulFarm\\_migr\\_AULA\\_delafarmacia\\_N74\\_-\\_General\\_3.pdf](http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2011/8/22/1314000788715_revAulFarm_migr_AULA_delafarmacia_N74_-_General_3.pdf).

## **CAPÍTULO I**

### **Inibidores da 5-alfa-redutase.**

#### **RESUMO**

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) ou hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma condição médica caracterizada pelo aumento benigno da próstata, que normalmente se inicia em homens com mais de 40 anos. Do ponto de vista histológico, a HBP caracteriza-se pela hiperplasia das células do estroma e do epitélio da glândula prostática, resultando no aumento volumétrico desta e na possibilidade de interferência no fluxo normal de urina causada pela compressão da uretra prostática e pelo relaxamento inadequado do colo vesical.

O câncer da próstata é considerado um problema de saúde pública, em função da alta prevalência na população masculina. No Brasil, é a quarta causa de morte por neoplasias. A idade é considerada como um fator de risco importante, observando-se um aumento na incidência e na mortalidade após os 50 anos (Ministério da Saúde, 2002).

A avaliação do paciente com HPB inclui a anamnese com aplicação do escore de sintomas prostáticos (IPSS), exame físico com toque retal, avaliação laboratorial (PSA sérico, exame de urina e função renal), além de métodos de imagem e urodinâmica em alguns casos.

O tratamento inicial é medicamentoso, nos casos leves e moderados, e pode ser realizado com três classes de medicamentos: inibidores da 5-alfa-redutase, os alfa-bloqueadores e os agentes fitoterápicos. Pacientes que não respondem ao tratamento medicamentoso, com sintomas graves, ou que desenvolvem complicações da HPB são avaliados para tratamento cirúrgico.

Dos inibidores da 5-alfa-redutase, a finasterida já está incorporada a RENAME como parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, devendo ser fornecida gratuitamente nas unidades básicas de saúde.

Este parecer tem por objetivo analisar segurança e eficácia dos inibidores da 5-alfa-redutase no tratamento da HBP.

Palavras chaves: tratamento, avaliação, 5-alfa-redutase, dutasterida, finasterida.

## **1-Pergunta de avaliação**

Baseada na literatura médica especializada a Dutasterida apresenta segurança e eficácia superior ao agente farmacológico já disponível no SUS (finasterida) para o tratamento da hiperplasia prostática benigna?

## **2-Da tecnologia analisada:**

### **2.1-Descrição**

#### **INIBIDORES DA ENZIMA ALFA 5 REDUTASE**

A forma ativa da testosterona é a diidrotestosterona (DTH). A testosterona é convertida em DTH pela enzima 5-alfa-redutase(5ARIs). A DTH parece ter impacto no desenvolvimento da HPB, assim como, na iniciação do cancer de próstata.

O mercado farmacêutico dispõe de dois Inibidores da 5-alfa-redutase a finasterida e a dutasterida. A Finasterida é inibidor específico da a enzima tipo II, enquanto a Dutasterida é um inibidor duplo de duas isoenzimas a tipo 1 e a tipo 2.

### **2.2-Indicações previstas em bula (ANVISA, 2014)**

#### **A-Finasterida**

É indicada no tratamento e o controle da hiperplasia prostática benigna (HPB) e na prevenção de eventos urológicos como a redução do risco de retenção urinária aguda e do risco de cirurgias, incluindo ressecção transuretral da próstata e prostatectomia.

Finasterida diminui o tamanho da próstata aumentada, bem como melhora o fluxo urinário e os sintomas associados á HPB. Os casos mais indicados para a terapia com a Finasterida é o aumento do volume da próstata em pacientes sadios.

Aprovado pela ANVISA para uso em pacientes portadores de HBP com volume grande da próstata.

**-Formas Farmacêuticas e Apresentações:** comprimido revestido contendo 5mg de finasterida.

#### **-Efeitos colaterais e riscos associados ao medicamento**

Os efeitos adversos comuns (ocorre entre 1% e 10% ) decorrentes do uso de finasterida podem incluir: impotência (incapacidade de obter ereção) e redução da libido (menos desejo de manter relação sexual).

Alguns homens podem apresentar (ocorre entre 0,1% e 1% ) também alterações ou problemas com a ejaculação, como diminuição da quantidade de sêmen liberado durante o ato sexual (esta diminuição, porém, parece não interferir com a função sexual normal). Em alguns casos, estes efeitos colaterais desaparecem com a continuidade ou interrupção do tratamento com finasterida.

Além disso, alguns homens podem apresentar (ocorre entre 0,1% e 1%) inchaço e/ou sensibilidade nas mamas. Há alguns relatos de reações alérgicas (como erupções cutâneas, coceira, urticária e inchaço dos lábios, língua, garganta e da face); dor nos

testículos; incapacidade de ter ereção que continuou após a descontinuação do tratamento; problemas com a ejaculação que continuou após a descontinuação do tratamento; infertilidade masculina e/ou baixa qualidade do sêmen, que melhora após descontinuação do tratamento; depressão; diminuição do desejo sexual que continuou após a descontinuação do tratamento; em raros casos câncer de mama masculino.

Finasterida não é indicado para mulheres, crianças e grávidas. É contraindicado ainda nos casos de Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

## **B-Dutasterida**

É indicada para tratamento e prevenção da progressão da hiperplasia prostática benigna (HPB), promove o alívio dos sintomas e diminui o tamanho (volume) da próstata, além de melhorar o fluxo urinário e reduzir o risco de retenção urinária aguda (RUA) e a necessidade de cirurgia relacionada à HPB.

### **-Formas Farmacêuticas e Apresentações**

Cápsulas gelatinosas moles de uso oral com 0,5mg de dutasterida.

### **-Efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento**

Contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à dutasterida e a outros inibidores da 5 $\alpha$ -redutase ou a qualquer componente da fórmula. A dutasterida é absorvida pela pele, portanto mulheres e crianças devem evitar o contato com cápsulas que estejam vazando. Se ocorrer contato com cápsulas que estejam vazando, a área afetada deve ser lavada imediatamente com água e sabão. O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de dutasterida ainda não foi estudada. A dutasterida é extensivamente metabolizada e tem meia-vida de 3 a 5 semanas. Em pacientes com doença hepática este medicamento deve ser usado com cautela.

Impotência, diminuição da libido, distúrbios da ejaculação e ginecomastia foram os eventos relatados com mais frequência nos estudos clínicos.

Reações adversas relacionadas à droga (com incidência  $\geq 1\%$ ) foram relatadas com mais frequência nos três estudos de fase III com Dutasterida em comparação com placebo. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

## **3-Evidências**

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases PubMed e Cochrane Library. Lançou-se mão ainda de consulta ao Bulário Eletrônico da ANVISA e da base Micromedex (Drugdex).

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

### **Thomson A. (2005)**

Após analisar estudos clínicos ficou demonstrada uma redução de 26% do volume da próstata em 4 anos com o uso da dutasterida e a melhora nos sintomas urinários ocorreu

após 6 meses de tratamento. O alívio dos sintomas precoces foi alcançado combinando um bloqueador alfa e a dutasterida. Os efeitos secundários da dutasterida foram semelhantes ao da finasterida.

**Nikel J.C. et al. (2004) e Naslund M. and Miner M. (2007)**

Em 2004, Nickel e col. observaram que a DHT no soro, é suprimida de forma mais significativa com dutasterida (0,5 mg por dia) 94.7 (3.3%), do que com a finasterida (5 mg por dia) 70.8 (18.3%) .

Um trabalho realizado em 2007 chegou a mesma conclusão, através de um estudo duplo-cego randomizado, em 399 homens com próstata aumentada onde a inibição de DTH com dutasterida, foi de 94,7% (3,3), e com finasterida 5mg (70,8%).

O trabalho aduz ainda que sem evidência de ensaios clínicos de longo prazo comparando a finasterida e a dutasterida, não se pode concluir a eficácia e segurança relativa de um agente sobre o outro.

**Wu X.J. et al. (2014)**

Em quatro estudos que comparavam o placebo e a dutasterida foi demonstrada a diminuição dos sintomas da HPB em OR 1,98, com intervalo de confiança de 95% (CI) 1,77-2,19 (P <0,00001), redução do volume total da próstata em 13,86 mL (IC 95% 12,76-14,96; P <0,00001); o odds ratio para AUR foi de 0,35 (95% CI 0,27-0,47; P <0,00001). O principal efeito colateral para a dutasterida foi o aumento da taxa de disfunção sexual em comparação com placebo, concluindo que, a dutasterida é altamente eficaz na redução de sintomas de hiperplasia prostática benigna, na redução do tamanho de próstata, nos riscos de AUR e na intervenção cirúrgica.

**Chou C.H. et al. (2015)**

Observaram que doentes com HPB que receberam o tratamento associado de finasteride e dutasteride, estavam em maior risco de síndrome coronariana aguda (SCA) com OR de 3,47 (IC 95% 1,05-11,5), em comparação aos pacientes não tratados com 5ARIs. Na monoterapia com dutasteride o ORs foi de 1,07 (IC 95% 0,39-2,99) com uma dose baixa e 0,73 (IC 95% 0,38-1,44), com alta dose. Na monoterapia com finasteride as ORs foram 1,30 (IC 95% 0,89-1,92) com uma dose baixa e 0,98 (IC 95% 0,19-5,13), com alta dose.

#### 4- Informações econômicas

Medicamento	Apresentação	Fabricante	Preço Médio unidade	Preço Médio Tratamento Mensal (por paciente)
Finasterida 5mg	Comprimido	EMS	2,09	62,7
Dutasterida 0,5mg	Comprimido	Glaxo	4,68	140,4

Fonte: Tabela CMED. PF. ICMS 17% (Atualizada em 19/03/2015)

#### 5- Conclusão

Diante do exposto e,

-CONSIDERANDO que nos estudos analisados demonstram que os efeitos secundários da dutasterida foram semelhantes ao da finasterida.

-CONSIDERANDO que a Finasterida já faz parte das listas de medicamentos no SUS, estando alocada no componente básico de assistência farmacêutica.

Esta equipe **NÃO RECOMENDA** a incorporação da **DUTASTERIDA** na RESME.

#### 6-Referências

1- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Bulário Eletrônico 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Bulas+e+Rotulos+de+medicamentos/Como+acessar+o+Bulario+Eletronico++Cidadao++Profissionais>.

2- Averbeck M.A, Blayan R., Seben R.R.N. Diagnóstico e tratamento da hiperplasia benigna da próstata  
Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia.–Artigo de Revisão. Revista da AMRIGS, 2010.Porto Alegre, 54 (4): 471-477, out.-dez.

3- CMED tabela. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo para Compras Públicas .SE/CMED  
Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3a193b8047b43c5cad2daf917d786298/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2015-03-19.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3a193b8047b43c5cad2daf917d786298/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2015-03-19.pdf?MOD=AJPERES)

4- Nickel J.C. et al. Comparison of Clinical Trials With Finasteride and Dutasteride. Rev Urol. 2004;6(suppl 9):S31-S39

5- Nacusi L. P. and Tindall D. J. Targeting 5 $\alpha$ -reductase for prostate cancer prevention and treatment. Department of Urology Research , Nat Rev Urol. ; 8(7): 378–384.

6- Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). RENAME 2014.

Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/daf>

7- Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Programa nacional de controle do câncer da próstata: documento de consenso. - Rio de Janeiro: INCA, 2002. 24p. (Manuais técnicos, 30). Bibliografia ISBN 85-7318-086-2 1. Neoplasias prostáticas.

## **7-Anexos**

### **A-Estratégia de busca**

### **B-Lista de estudos excluídos**

### **C-Sistematização de estudos selecionados**

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Equipe de trabalho:** Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia; Maria Luisa Trabachin; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Consultor técnico:** Ivo Antonio Vieira.

<b>Anexo A- Estratégia de busca</b>				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
Dutasterida e/ ou finasterida, e/ou 5 alfa redutase e/ou Hiperplasia prostática benigna	Pubmed	7	4	Busca de estudos nos últimos 10 anos. Período de busca 17 à 25 de março de 2015.
Dutasterida e/ ou finasterida, e/ou 5 alfa redutase e/ou Hiperplasia prostática benigna.	The Cochrane Library	1	1	Busca de estudos nos últimos 10 anos. Período de busca 17 à 25 de março de 2015.

<b>B-Lista de estudos excluídos</b>	
<b>Estudo</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
National Cancer Institute. Prostate Cancer Prevention (PDQ®) Benefits From Finasteride and Dutasteride Chemoprevention	Diverge do foco da pergunta
Vaughan ED. Long-Term Experience With 5- $\alpha$ -Reductase Inhibitors. Reviews in Urology. 2003;5(Suppl 5):S22-S27.	AMSTAR 5
Schmitz-Dräger BJ, Schöffski O, Marberger M, Sahin S, Schmid HP. Risk adapted chemoprevention for prostate cancer: an option ? Recent Results Cancer Res. 2014;202:79-91.	Resultados inconclusivos
Nacusi LP, Tindall DJ. Nat Rev Urol. 2011 May 31;8(7):378-84. Targeting 5 $\alpha$ -reductase for prostate cancer prevention and treatment	Diverge do foco da pergunta



Anexo C-Sistematização de estudos selecionados						
Estudos	Objetivo do Estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões	Observações
Nickel J.C. et al. Comparison of Clinical Trials With Finasteride and Dutasteride Rev Urol. 2004;6 (suppl 9):S31-S39	Determinar a eficácia e segurança da finasterida e dutasterida no tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH),	Redução do DHT no soro; redução no volume da próstata.	Finasterida e dutasterida	Foi observado que a di-hidrotestosterona no soro, é suprimida de forma mais significativa com dutasterida (0,5 mg por dia) 94.7 (3.3%), do que com finasteride (5 mg por dia) 70.8 (18.3%) DHT. <u>Sem evidência de ensaios clínicos de longo prazo comparando a finasterida e a dutasterida, não se pode concluir a eficácia e segurança relativa de um agente sobre o outro.</u>	A redução do DHT no soro foi reduzida de forma mais significativa com dutasterida do que a finasterida. Durante o uso das duas 5HTs observou-se redução no volume da próstata e, melhora dos sintomas.	Estudo com boa qualidade mediante aplicação da ferramenta AMSTAR
Thomson A. Clinical impact review Dutasteride: an evidence-based review of its clinical impact in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Core Evidence 01/2005; 1(2):143-56.	O objetivo deste artigo é revisar as evidências para o tratamento da BPH com dutasteride.	Redução do volume da próstata, efeitos secundários e colaterais em pacientes tratados com Dutasterida	Monoterapia com finasterida.	Estudos clínicos demonstram que o uso de dutasterida reduziu em 26% do volume da próstata em 4 anos e melhora nos sintomas urinários após 6 meses de tratamento. O alívio dos sintomas precoces foi alcançado combinando um bloqueador alfa e a dutasterida. Os efeitos secundários ocorreram de maneira semelhante aos que ocorrem na monoterapia com finasterida.	Estudos observacionais concluíram que a dutasterida reduz o risco de complicações graves associadas com BPH, e a necessidade de cirurgia. No entanto, é importante para o médico e paciente discutir as várias opções para um tratamento adequado.	Estudo com boa qualidade mediante aplicação da ferramenta AMSTAR
Naslund M.J, and Miner M. A Review of the Clinical Efficacy and Safety of 5 alfa-Reductase Inhibitors for the Enlarged Prostate. Clinical Therapeutics. Volume 29, Number 1, 2007	Analisar a história do aumento da próstata utilizando alfa-bloqueador e terapia 5ARI, quer como monoterapia ou em terapia de combinação, para o alívio sintomático e uma redução da progressão da doença a longo prazo	Retenção urinária aguda e aumento da próstata; melhora nos sintomas.	Comparou uso de dutasterida e finasterida na hiperplasia prostática benigna.	A utilização dos 5ARIs em homens com hiperplasia prostática demonstrou a melhora nos sintomas de 10% a 20% em comparação com placebo; no entanto, não foi demonstrada redução das complicações a longo prazo ou doença progressão. Em um estudo duplo-cego randomizado, em 399 homens com próstata aumentada, a dutasteriada resultou em uma supressão de DHT em 94,7% (3,3), quando comparada com a finasterida 5mg 70,8% (18,3).	O uso da dutasteride, demonstrou melhora nos sintomas após 4 anos de terapia quando comparado com o uso em 2 anos (-6,4 vs -4.3 pontos, respectivamente) .Em 6 anos o uso de finasterida reduziu o risco de retenção urinária aguda e aumento da próstata cirurgia. A combinação com um alfa-bloqueador e um 5ARI pode ser benéfica em pacientes que requerem alívio imediato dos sintomas, com a interrupção do alfa-bloqueador depois de vários meses de terapia. 5ARIs foram geralmente bem tolerados. A disfunção sexual está entre os efeitos adversos mais frequentemente relatados, embora	Estudo com boa qualidade mediante aplicação da ferramenta AMSTAR

					ocorra em uma pequena proporção dos homens (1% -8%). A combinação da terapêutica (alfa-bloqueadores e um 5ARIs) tem sido mais eficiente.	
Estudos	Objetivo do Estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões	Observações
Wu XJ, Zhi Y, Zheng J. et AL. Dutasteride on benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis on randomized clinical trials in 6460 patients. Urology. 2014 Mar;83(3):539-43.	Investigar a eficácia clínica de dutasterida no tratamento da hiperplasia benigna da próstata por meta-análise.	-Redução de sintomas de hiperplasia prostática benigna; -Redução do tamanho de próstata, nos riscos de AUR e na intervenção cirúrgica.	Placebo	Quatro estudos preencheram os critérios de inclusão. Quando comparada com o placebo a Dutasterida demonstrou diminuição dos sintomas da HPB em 1,98, com intervalo de confiança de 95% (CI) 1,77-2,19 (P <0,00001), redução do volume total da próstata em 13,86 mL (IC 95% 12,76-14,96; P <0,00001); o odds ratio para AUR foi de 0,35 (95% CI 0,27-0,47; P <0,00001). O principal efeito colateral para a dutasterida foi o aumento da taxa de disfunção sexual em comparação com placebo, com odds ratio de 0,41 (IC 95% ,31-,54; P <0,00001).	Dutasterida é altamente eficaz na redução de sintomas de hiperplasia prostática benigna, na redução do tamanho de próstata, nos riscos de AUR e na intervenção cirúrgica. No entanto, a terapia dutasterida está relacionada com um aumento da taxa de disfunção sexual	Estudo com boa qualidade mediante aplicação da ferramenta AMSTAR
Chou CH, Lin CL, Lin MC, Sung FC, Kao. CH.5 $\alpha$ -Reductase inhibitors increase acute coronary syndrome risk in patients with benign prostate hyperplasia. J Endocrinol Invest. 2015 Mar 17.	Associação entre o uso de dois 5ARIs (finasterida e dutasterida) com o risco de síndrome coronariana aguda (SCA) em pacientes com hiperplasia benigna da próstata (HPB).	Risco SCA entre os pacientes com HPB.	Finasterida associado com dutasterida comparado com monoterapia com um 5ARIs.	Observou-se que doentes com HPB que receberam o tratamento com associação da finasteride e dutasteride estavam em maior risco de SCA com OR de 3,47 (IC 95% 1,05-11,5), em comparação aos pacientes não tratados com 5ARIs. Analisando a dosagem não foi demonstrado associação significativa com SCA. Na monoterapia com dutasteride o ORs foi de 1,07 (IC 95% 0,39-2,99) com uma dose baixa e 0,73 (IC 95% 0,38-1,44), com alta dose. Na monoterapia com finasteride as ORs foram 1,30 (IC 95% 0,89-1,92) com uma dose baixa e 0,98 (IC 95% 0,19-5,13), com alta dose.	Este estudo de caso-controle de base populacional sugere que o uso 5ARIs pode aumentar o risco SCA entre os pacientes com HPB quando os pacientes estão expostos as duas drogas finasteride e dutasteride.	Estudo com boa qualidade mediante aplicação da ferramenta AMSTAR

## **CAPÍTULO II**

### **PARECER TÉCNICO**

#### **Tansulosina e Terazosina (antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos)**

#### **1-Pergunta de avaliação**

Baseado na literatura médica especializada, a tansulosina e a terazosina são mais eficazes do que as drogas disponíveis no SUS para o tratamento da hiperplasia prostática Benigna (HPB)?

#### **2- Da tecnologia analisada**

##### **2.1-Descrição<sup>1,2</sup>**

a)A tansulosina é um antagonista dos receptores alfa-1 adrenérgicos. Fixa-se seletiva e competitivamente aos receptores alfa-1 pós-sinápticos, em particular aos dos subtipos alfa-1A e alfa-1D, promovendo o relaxamento da musculatura lisa da próstata e da uretra. Tansulosina melhora os sintomas urinários.

b) Terazosina é um medicamento que tem a capacidade de ligar-se a um tipo específico de receptores chamados “adreno-receptores” do tipo alfa-1. Esses receptores estão envolvidos no aparecimento de várias doenças, tais como a pressão alta (hipertensão arterial) ou problemas de aumento da próstata não relacionada a tumores malignos (hiperplasia prostática benigna – HPB).

##### **2.2-Indicação prevista em bula<sup>1,2</sup>**

a) A tansulosina é indicada para o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior associado à hiperplasia prostática benigna.

b)Terazosina é também usado para o tratamento dos sintomas do paciente que tem aumento da próstata não associado a tumores malignos (hiperplasia prostática benigna - HPB).

##### **2.3- Contra-indicações e precauções: <sup>1,2</sup>**

#### **a) Tansulosina**

É contraindicada quando há hipersensibilidade ao cloridrato de tansulosina, incluindo angioedema induzido pelo medicamento, ou a qualquer componente da fórmula; histórico de hipotensão ortostática; insuficiência hepática grave; uso concomitante com inibidores potentes da CYP3A4, como o cetoconazol.

#### **b) Terazosina**

Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças. Terazosina é um medicamento que não pode ser usado por pessoas que têm problemas de sensibilidade à substância principal do medicamento (cloridrato de terazosina) ou a substâncias muito parecidas a ela.

### **2.4-Efeitos adversos<sup>1,2</sup>**

#### **a)Tansulosina**

–Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tontura, distúrbios da ejaculação.

–Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): cefaleia, palpitações, hipotensão ortostática, rinite, constipação, diarreia, náusea e vômitos, rash, prurido, urticária, astenia.

–Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): síncope, edema angioneurótico.

–Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): priapismo, Síndrome de Stevens-Johnson. Existem relatos de ocorrência da Síndrome Intra-operatória da Íris Frouxa, na qual a pupila deixa de dilatar-se, durante a realização da cirurgia de catarata em pacientes em tratamento com **tansulosina**.

#### **b)Terazosina**

**b.1-Reações Adversas Relacionadas com Hipertensão (pressão alta):** Indisposição (astenia), visão embaçada, vertigem (tontura), sensação de obstrução do nariz, náusea, inchaço nas pernas, palpitações e sonolência foram os únicos sintomas mais frequentes em pacientes recebendo cloridrato de terazosina quando comparados com pacientes recebendo placebo.

As principais reações adversas observadas foram:

**Geral:** indisposição, dor nas costas, dor de cabeça.

**Sistema cardiovascular:** palpitações, queda da pressão arterial quando o paciente se levanta (hipotensão postural), perda da consciência ou desmaios, aumento da frequência do coração.

**Sistema digestivo:** náuseas.

**Alterações metabólicas / nutricionais:** inchaço no corpo, inchaço nas pernas e aumento de peso.

**Sistema músculo-esquelético:** dor nas pernas e nos braços.

**Sistema nervoso:** depressão, diminuição da vontade sexual (libido), nervosismo, tonturas, dormências, sono excessivo.

**Sistema respiratório:** falta de ar, sensação de obstrução do nariz, sinusite.

**Sentidos especiais:** visão embaçada.

**Sistema urogenital:** dificuldade em ter ereção.

## **b.2-Relacionadas com Hiperplasia prostática benigna (HPB)**

As seguintes reações adversas foram observadas em pacientes que usaram o cloridrato de terazosina para tratamento de aumento da próstata não associada a tumores malignos (hiperplasia prostática benigna – HPB), com frequência maior que 5%:

**Geral:** indisposição, fraqueza, dor de cabeça.

**Sistema cardiovascular:** queda da pressão arterial (hipotensão arterial), palpitações, queda da pressão arterial quando o paciente se levanta (hipotensão postural), perda da consciência ou desmaios, aumento da frequência cardíaca.

**Sistema digestivo:** náusea.

**Alterações metabólicas / nutricionais:** inchaço nas pernas e aumento de peso.

**Sistema nervoso:** tontura, diminuição da vontade sexual (libido), sono excessivo.

**Sistema respiratório:** falta de ar, sensação de obstrução no nariz, rinite.

**Sentidos especiais:** visão embaçada, visão dupla.

**Sistema urogenital:** dificuldade em ter ereção.

### **3-Evidências**

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane Library, Micromedex(drugdex) e *Up to date*.

***Micromedex(drugdex)*<sup>3,4</sup>**

#### **A)TANSULOSINA**

A base de dados *Drugdex*, relata que a tansulosina é eficaz em aliviar os sintomas da HBP, com recomendação de uso adulto na categoria IIa, o que significa que é útil na maioria dos casos, usando para tanto uma força de evidência, em adultos, na categoria B (classificação de Oxford).

#### **B)TERAZOSINA**

A base de dados *Drugdex*, relata a terazosina melhora sintomas obstrutivos e irritativos, as taxas de fluxo urinário máximo e médio da hiperplasia prostática benigna, com recomendação de uso adulto na categoria IIa, o que significa que é útil na maioria dos casos, usando para tanto uma força de evidência, em adultos, na categoria A (classificação de Oxford).

***Up to date*** (Glenn R Cunningham, MD e Dov Kadmon, MD)<sup>5</sup>

Os autores sugerem que o tratamento inicial de hiperplasia prostática benigna seja realizado com apenas um antagonista alfa-adrenérgica que deve ser escolhido de acordo com o custo e perfil de efeitos secundários baseados na metanálise de Djavan B, Marberger M que concluíram: Todos os antagonistas alfa-1 adrenérgicos parecem ter

eficácia semelhante na melhora dos sintomas e fluxo. A diferença entre os antagonistas de adrenoreceptores alfa-1 está relacionado com o seu perfil de efeitos colaterais.

#### **4-Conclusões**

Não foram encontrados estudos com metodologia robusta que trate da superioridade da tansulosina e terazosina frente às drogas do mesmo grupo farmacológico, já disponíveis no SUS para o tratamento da hiperplasia prostática benigna.

Apesar da escassez de literatura médica especializada que respondesse a pergunta proposta neste parecer, há uma citação de uma metanálise que indica a semelhança dos antagonistas alfa-1 adrenérgicos no tratamento HPB.

Ademais, um antagonista dos receptores alfa -1 adrenérgicos, a saber, doxazosina, já faz parte das listas do SUS especificamente na rede básica de saúde.

A terazosina foi descontinuada por seu fabricante em 2012, alegando não haver prejuízo aos usuários uma vez que há no mercado farmacêutico, alternativas terapêuticas para os fins aos quais este medicamento se presta.

#### **5-Recomendação**

Pelo exposto, esta equipe técnica não recomenda a incorporação da TANSULOSINA e TERAZOSINA na RESME.

#### **6-Referências**

1. Brasil. ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Secotex. [internet]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1625222014&pIdAnexo=1976861](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1625222014&pIdAnexo=1976861). Acesso em: 27/03/2015.
2. Bula. Terazosina. Abbott. [internet]. Disponível em: <http://prod2.dam.abbott.com/pt-br/documents/pdfs/nossas-bulas/H/HYTRIN.pdf>. Acesso em: 02/04/2015.

3. Micromedex Healthcare Series (Drugdex). [internet]. Therapeutic Uses. Disponível em: [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/E6DAB7/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/29CC68/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2415&contentSetId=31&title=TAMSULOSIN&servicesTitle=TAMSULOSIN](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/E6DAB7/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/29CC68/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2415&contentSetId=31&title=TAMSULOSIN&servicesTitle=TAMSULOSIN). Acesso em: 27/03/2015.
4. Micromedex Healthcare Series (Drugdex). [internet]. Therapeutic Uses. Disponível em: [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/FAC5DD/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/E21B68/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0548&contentSetId=31&title=TERAZOSIN&servicesTitle=TERAZOSIN](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/FAC5DD/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/E21B68/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=0548&contentSetId=31&title=TERAZOSIN&servicesTitle=TERAZOSIN). Acesso em: 02/04/2015.
5. Up to date. Hiperplasia prostática benigna. **Medical treatment of benign prostatic hyperplasia.** [internet]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-of-benign-prostatic-hyperplasia?source=machineLearning&search=hiperplasia+prostatica+benigna&selectedTitle=1~150&sectionRank=1&anchor=H619703198#H619703198>. Acesso em: 02/04/2015.



**Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata e Luisa Daige Marques.

**Consultor técnico:** Ivo Antonio Vieira.