

# TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA: REVISÃO

## MEDICAL THERAPY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: REVIEW

GUSTAVO TOMAZ FRANCO<sup>1</sup>  
RUITER SILVA FERREIRA<sup>2</sup>

**Palavras-chave:** hiperplasia prostática benigna, STUI, qualidade de vida, terapia medicamentosa

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, quality of life, medical therapy

### RESUMO

Hiperplasia prostática benigna (HPB) é caracterizada pelo aumento benigno da próstata que pode levar à obstrução infravesical, sintomas do trato urinário inferior (STUI) e redução da qualidade de vida. O objetivo do tratamento medicamentoso é melhorar os sintomas do trato urinário inferior, a qualidade de vida e prevenir complicações relacionadas com HBP/Obstrução infravesical, tais como retenção urinária ou dilatação do trato urinário superior.

### ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common benign prostatic enlargement (BPE) that may lead to bladder outlet obstruction, lower urinary tract symptoms (LUTS) and reduced quality of life. The aim of therapy is to improve LUTS and quality of life and to prevent BPE/BPO (benign prostatic obstruction) related complications, such as urinary retention or upper urinary tract dilatation.

### INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento da população masculina, os sintomas do trato urinário inferior (STUI), relacionados à hiperplasia benigna da próstata (HBP) se tornaram mais frequentes. Aproximadamente 50% dos indivíduos acima de 65 anos apresentam queixas decorrentes de obstrução prostática e mais de 90% depois de 80 anos<sup>(1,2)</sup>.

São quatro os principais objetivos do tratamento clínico na HPB: rápida melhora dos sintomas (principalmente os de armazenamento); manutenção da melhora ao longo do tempo; prevenir ou reduzir o risco de disfunções vesicais e o desenvolvimento de complicações como retenção urinária aguda (RUA); prevenir ou reduzir o risco de falha do tratamento ou necessidade de cirurgia<sup>(3-5)</sup>.

O tratamento do paciente com STUI pode ser realizado através de tratamento expectante ou conservador, medicamentoso, ou cirúrgico por via aberta ou endoscópica<sup>(6)</sup>. Na indicação de uma conduta conservadora, é importante considerar que os STUI progridem com o tempo, em uma parcela significativa dos pacientes, devendo o paciente estar

ciente desta possibilidade<sup>(6)</sup>.

Atualmente, estão disponíveis quatro opções de tratamento medicamentoso:  $\alpha$ -bloqueadores, inibidores da 5- $\alpha$ -redutase, fitoterápicos e terapia combinada<sup>(3-6)</sup>. O presente artigo visa avaliar a utilização do tratamento medicamentoso na HPB, focando a discussão no uso de  $\alpha$ -bloqueadores, inibidores da 5- $\alpha$ -redutase e terapia combinada.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado levantamento bibliográfico através do banco de dados MEDLINE, com buscas de publicações em inglês no período entre julho de 1986 até janeiro de 2012. Após análise, os artigos mais relevantes sobre o tema foram revistos para os principais tópicos no tratamento medicamentoso da HPB.

Foram ainda utilizados no presente trabalho os Guidelines mais relevantes sobre o assunto, sendo incluídos os da Sociedade Americana de Urologia (AUA 2003 e AUA 2010), da Sociedade Europeia de Urologia (EAU 2004 e EAU 2011) e as Diretrizes em Hiperplasia Prostática Benigna da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU e AMB 2006).

<sup>1</sup> Médico Cirurgião Geral, Residente de Urologia do Hospital Geral de Goiânia

<sup>2</sup> Médico Urologista, Mestre e Doutorando pela UNICAMP em Neuro-Urologia, Preceptor de Residência Médica do Hospital Geral de Goiânia e Do Centro de Reabilitação Dr. Henrique Santillo

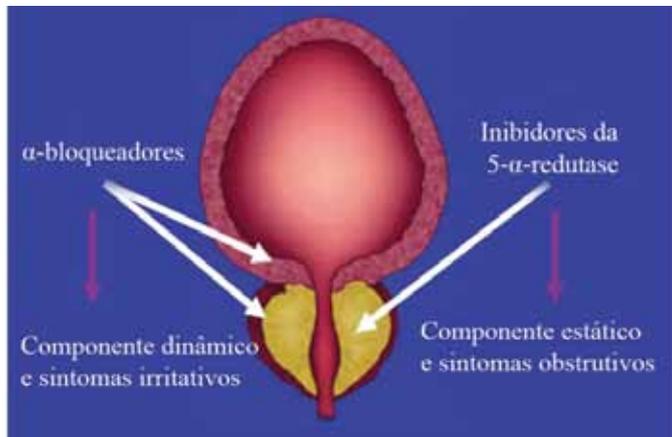


Figura. 1 - A HBP começa como uma proliferação do estroma fibromuscular e do epitélio glandular na região periuretral e na zona de transição <sup>(7)</sup>. A relação estroma-epitélio, que normalmente é de 2:1, torna-se 4:1 na hiperplasia prostática e os sintomas decorrentes da HBP resultam de três componentes básicos: a. componente mecânico, no qual o aumento volumétrico da próstata provoca diminuição do calibre e aumento da resistência uretral, com conseqüente dificuldade de esvaziamento vesical; b. componente dinâmico, representado pela atividade  $\alpha$ -adrenérgica aumentada nessa região em virtude da presença na cápsula, no estroma prostático e no colo vesical de altos níveis desses receptores, causando elevação da resistência uretral; c. componente vesical, decorrente das alterações secundárias à obstrução produzidas pela HBP na musculatura detrusora, que se traduzem por hiperatividade como resposta ao esforço contínuo na tentativa de esvaziamento ou por hipoatividade, resultando em falência muscular detrusora em fases mais avançadas da doença. Modificado de Roehrborn et al <sup>(4)</sup>

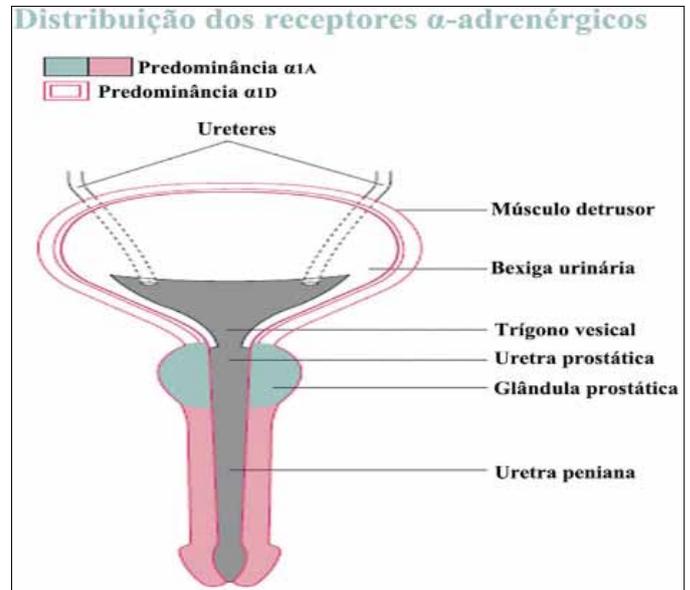


Fig. 3. O impedimento do fluxo urinário resulta, além do componente estático ou mecânico, de outro dinâmico. Esse último é dependente da quantidade de estroma, que compreende cerca de 70% do tecido hiperplásico e do tônus da musculatura lisa prostática. A justificativa para o uso dos bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos no tratamento da HBP está baseado na hipótese de que a fisiopatologia da doença é em parte causada pela obstrução infravesical, que é mediada por receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos presentes na musculatura lisa da próstata <sup>(12)</sup>. A importância dessa obstrução dinâmica foi apoiada por estudos morfométricos demonstrando que o músculo liso é um dos constituintes celulares dominante da HBP, sendo responsável por 40% da densidade de área da próstata hiperplásica <sup>(13)</sup>. Os  $\alpha$ -bloqueadores seletivos tipo 1 amenizam os sintomas miccionais com menos efeitos sistêmicos colaterais. Por esse motivo, são chamados de urosseléticos. Modificado de Schwinn et al <sup>(12)</sup>.

A primeira geração específica de  $\alpha$ -bloqueadores utilizada para o alívio dos sintomas da HBP foi a fenoxibenzamina que é um bloqueador não seletivo dos receptores  $\alpha$ 1/ $\alpha$ 2. A utilidade destes medicamentos foi limitada pelo número frequente de efeitos colaterais relatados <sup>(1,3,4)</sup>. Segunda geração de  $\alpha$ -bloqueadores: Terazosina, Doxazosina, e Alfuzosina

### TERAZOSINA

Terazosina foi o primeiro  $\alpha$ -bloqueador seletivo de ação prolongada investigado para o tratamento do HBP. Lepor et al. <sup>(34)</sup> publicou o primeiro estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado de um  $\alpha$ 1-bloqueador que apresentou significância estatística e impacto no tratamento do STUI na HBP com significância clínica <sup>(14)</sup>, sendo o objetivo primário do estudo determinar a eficácia e segurança da terazosina.

Outros dois estudos adicionais publicados contribuíram para que o novo medicamento (terazosina) fosse submetido à aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da HBP <sup>(15,16)</sup>.

Em 1996 Roehrborn et al. <sup>(17)</sup>, relataram os resultados do Estudo de Avaliação Comunidade Hytrin (HYCAT), que envolveu 2.084 homens durante um ano de estudo duplo-cego randomizado comparando a segurança e a eficácia de terazosina versus placebo <sup>(17)</sup>. Neste estudo, as melhoras relacionadas com

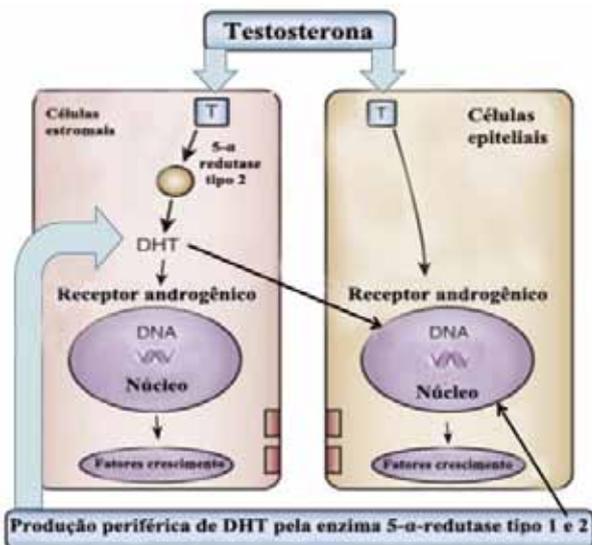


Fig. 2 - Etiologia e Fisiopatologia: A testosterona é produzida, principalmente, pelas células de Leydig dos testículos, que são responsáveis de 90% a 95% por esse hormônio <sup>(8)</sup>. Essas células sofrem o estímulo da hipófise através do hormônio luteinizante, que por sua vez é controlado pelo hipotálamo por meio da liberação de agonistas de liberação do hormônio luteinizante <sup>(9)</sup>. Os restantes 5% a 10% da testosterona são produzidos pelas glândulas supra-renais. Esse hormônio tem a capacidade de penetrar na célula prostática, dando origem ao metabólito mais ativo, que é a deidroepiandrosterona (DHEA) e a DHT. A testosterona circulante se liga à albumina e às globulinas específicas presentes no sangue, e se apresenta assim em 95% do seu volume plasmático; a forma livre corresponde a apenas 5% da testosterona circulante, esta última é a responsável por penetrar nas células e promover seus efeitos <sup>(10)</sup>. Modificado de Roehrborn <sup>(11)</sup>

o tratamento (terazosina versus placebo) no escore de sintomas AUA-SI e Qmax foi de 3,9 unidades de sintoma, e 1,4 mL/s, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns foram tontura (5,9%) e astenia (4,6%)<sup>(17)</sup>.

## DOXAZOSINA

A doxazosina foi o segundo  $\alpha$ -bloqueador aprovado pela FDA para o tratamento da HPB sintomática. A doxazosina é um  $\alpha$ 1-bloqueador de longa duração que tem sido amplamente investigado em indivíduos com HPB. A meia-vida da doxazosina é maior do que a da terazosina 22 x 12 horas<sup>(4)</sup>. A eficácia, segurança e durabilidade da resposta clínica da doxazosina foi inicialmente demonstrada em quatro estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cego controlado por placebo<sup>(18,19,20,21)</sup>.

Os ensaios clínicos publicados demonstraram que a utilização da doxazosina aumenta o Qmax entre 23% a 28% e leva a um diminuição no escore de sintomas urinários de 16,4% versus 9,8% no grupo placebo em homens com HPB sintomática. Ficou evidenciado que a resposta à doxazosina é dose dependente. O perfil de efeitos colaterais tem sido também demonstrado ser dose-dependente permitindo uma titulação máxima de 8mg/dia<sup>(18,19,20,21)</sup>.

## ALFUZOSINA

A alfuzosina é outro  $\alpha$ 1-adrenérgico que tem sido amplamente utilizada no tratamento da HPB, sendo aprovada pela FDA em junho de 2003, tendo demonstrado seu efeito benéfico sobre a qualidade de vida dos homens que sofrem de HPB, evidenciando melhoras no escore de sintomas urinários e no Qmax quando comparados aos outros antagonistas dos receptores  $\alpha$ 1 adrenérgicos com efeito durável até 30 meses. Esta medicação está disponível em três apresentações: 2,5 mg três vezes/dia, 5 mg duas vezes/dia e 10 mg/dia<sup>(22,23)</sup>.

Em uma extensão aberta do estudo The European Alfuzosin Trial-ALFORTI<sup>(22)</sup>, houve uma melhora de 35% da linha de base da qualidade de vida. No estudo US Alfuzosin trial-ALFUS<sup>(23)</sup>, o índice de qualidade de vida melhorou em 18% em ambos os grupos ativos em comparação com 8% no grupo placebo<sup>(23)</sup>.

Terceira geração de alfa bloqueadores: Tansulosina e Silodosin

## TANSULOSINA

A tansulosina é um  $\alpha$ 1-antagonista com maior especificidade para os receptores  $\alpha$ 1A em relação aos receptores  $\alpha$ 1B<sup>(3,4)</sup>. Estudos clínicos randomizados demonstraram a sua rápida melhora nos STUI (queda de 35%) e no Qmax (melhoras de 1.5 mL/s). Estudos sugerem que o benefício é mantido por até 60 semanas sendo o efeito colateral mais comum a ejaculação retrógrada (8%) e tontura (5%)<sup>(24,25)</sup>.

## SILODOSIN

Em 2008, o silodosin, um  $\alpha$ -bloqueador com perfil de seletividade único para subtipos de  $\alpha$ 1-adrenoreceptores, foi aprovado pela FDA para o tratamento de STUI relacionados com a HPB. Comparado com a tansulosina, que em estudos in-vitro, apresentaram seletividades de 9,55 para o receptor  $\alpha$ 1A contra  $\alpha$ 1B e 2,5 para  $\alpha$ 1A contra  $\alpha$ 1D, silodosin é 162 vezes mais seletivo para

$\alpha$ 1A do que para  $\alpha$ 1B, e 55 vezes mais seletivo para  $\alpha$ 1A do que para  $\alpha$ 1D. Silodosin possui uma excelente perfil de segurança relacionados com a função cardíaca e pressão arterial, e os estudos demonstraram que a sua utilização não promove o prolongamento do intervalo QT<sup>(26)</sup>.

Recentemente foi publicado um estudo multicêntrico de 12 semanas realizado na Europa, randomizado, controlado com placebo e comparado com a tansulosina. O uso de silodosin melhorou significativamente as taxas de STUI e Qmax relacionados com a HBP, mas causou ejaculação anormal em quase um quarto dos pacientes tratados<sup>(27)</sup>.

Os estudos já publicados sugerem que, com exceção das alterações ejaculatórias, silodosin é o  $\alpha$ -bloqueador melhor tolerado. Este perfil de segurança extremamente favorável não é alcançada em detrimento da eficácia atenuada. Nos casos em que uma eficácia é superior as anormalidades ejaculatórias, silodosin seria o  $\alpha$ -bloqueador de escolha<sup>(26,27)</sup>.

## SUPRESSÃO ANDROGÊNICA

### FINASTERIDA

A finasterida é um inibidor potente e reversível da 5- $\alpha$ -redutase tipo 2 o que impede a transformação, em nível intraprostático, de testosterona em DHT. Gormley et al.<sup>(28)</sup> relataram em 1992 o primeiro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo para investigar a segurança e a eficácia da finasterida com duração de um ano. Este estudo demonstrou um queda de 80% nos níveis intraprostáticos e circulantes de DHT durante período de 12 meses com uma melhora no Qmax de 1.6 mL/s, contra 0.2 mL/s do grupo placebo. O escore de sintomas urinários teve um queda média 2.7% no grupo finasterida contra 1.0% no grupo placebo<sup>(28)</sup>. A diminuição máxima do volume da próstata foi alcançada aos 6 meses. A maior mudança nos escores de sintomas e Qmax ocorreu dentro dos primeiros 2 meses do início do tratamento<sup>(28)</sup>. Os efeitos colaterais ficam restritos à esfera sexual. Em aproximadamente 12% dos casos, ocorre diminuição da libido, do volume ejaculado e da capacidade erétil<sup>(28)</sup>.

Em 1998 foi realizado o estudo The Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study- PLESS<sup>(29)</sup> que representa a mais longa duração de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia e segurança da finasterida. Participaram do estudo 3.040 homens com STUI moderado a grave, e foram randomizados para receber diariamente 5 mg de finasterida versus placebo durante 4 anos. Um escore de sintomas quasi-AUA foi usado. Os efeitos relacionados com o tratamento de finasterida no escore de sintomas, Qmax e volume da próstata (VP) foram de 2,0 unidades de sintoma, 1,7 mL/s, e redução de tamanho de 32% para aqueles sujeitos a tratamento ativos ao final do estudo. A melhora nos sintomas e no Qmax foi modesto e consistente com estudos anteriores da finasterida. O PLESS demonstrou a durabilidade das melhoras nos sintomas e no Qmax em pacientes que utilizaram a finasterida e uma progressão muito modesta no grupo placebo<sup>(29)</sup>.

As descobertas mais importantes do estudo PLESS estão relacionadas com a diminuição da incidência de RUA (redução no

risco de 57%) e intervenção cirúrgica em pacientes com HPB (redução no risco de 55%). A redução do risco de cirurgia e RUA relacionadas à HPB foi clinicamente relevante, especialmente em homens com próstatas muito grandes (redução de cerca de 70%). Homens com próstatas significativamente grandes e STUI devem ser aconselhados sobre os riscos significativos de RUA e os efeitos benéficos do uso da finasterida <sup>(29)</sup>.

O estudo de extensão do PLESS publicado em 2004 com um seguimento de 2 anos a mais em relação ao estudo original demonstrou uma diminuição sustentada (6 anos ou menos) na incidência de RUA e cirurgia relacionada à HPB <sup>(30)</sup>.

## DUTASTERIDA

A Dutasterida é um inibidor duplo da 5- $\alpha$ -redutase e, portanto, tem um impacto maior na inibição dos níveis séricos de DHT. Em um estudo controlado randomizado de 4.325 homens Roehrborn et al <sup>(31)</sup> relataram em 2002 que a DHT foi reduzida em níveis séricos em 90,2%. O escore de sintomas foi melhorado em 4,5 pontos (21,4%), e a taxa de Qmax melhorou significativamente em 2,2 mL/s em 24 meses. A redução do risco de RUA foi de 57%, e a redução do risco de cirurgia relacionada à HPB foi de 48% em comparação com placebo <sup>(31)</sup>.

Os estudos tem demonstrado que a utilização da dutasterida tem sido associada com uma redução significativa no volume da próstata (50%), aumento no Qmax (30%), diminuição do risco de RUA, e diminuição do risco de cirurgia relacionada a HPB em comparação com placebo. Isto proporciona evidência de como a finasterida e dutasterida são importantes em alterar o curso da doença <sup>(31,32)</sup>.

## ESTUDO EPICS (ENLARGED PROSTATE INTERNATIONAL COMPARATOR STUDY)

O EPICS (Enlarged Prostate International Comparator Study) é atualmente o único estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego comparando 5mg finasterida versus 0,5 mg dutasterida em pacientes com HPB, conduzido por um período de 12 meses, que avaliou a eficácia e segurança. Ao longo de um período de um ano, o tratamento com dutasterida e finasterida levou a reduções semelhantes no volume da próstata, e aumento no Qmax (2,0 mL/s versus 1,7 mL/s) e melhora nos sintomas urinários associados (queda 5,8 pontos versus 5,7 pontos) em homens com HPB <sup>(33,34)</sup>.

Homens tratados com finasterida e dutasterida também experimentaram taxas semelhantes de efeitos adversos ao longo de um ano. Dada a história natural da doença da HPB, de caráter progressivo, a duração de um ano do estudo EPICS pode limitar o potencial de observar grandes diferenças entre a dutasterida e o tratamento com finasterida <sup>(33,34)</sup>.

## TERAPIA COMBINADA

Embora os primeiros estudos Veterans Administration Cooperative Trial e The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy, que avaliaram o uso da terapia combinada, não tenham evidenciado nenhum benefício na utilização entre  $\alpha$ -bloqueadores e inibidores da 5- $\alpha$ -redutase, estes resultados iniciais

foram melhores avaliados em estudos posteriores <sup>(35,36)</sup>

## ESTUDO MTOPS (MEDICAL THERAPY OF PROSTATIC SYMPTOMS)

Em 2003 foi publicado um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado com placebo, conhecido como MTOPS (61), que tinha como objetivo determinar se a terapia combinada poderia prevenir ou retardar a progressão da HPB, com seguimento médio de 4,5 anos. O estudo avaliou 3.047 pacientes que foram randomizados para receber doxazosina, finasterida, uma combinação de ambos, ou placebo <sup>(37)</sup>.

O risco de progressão clínica global da doença, definida previamente como um aumento acima da linha de base de pelo menos 4 pontos no escore de sintomas da AUA-SI, RUA, incontinência urinária, insuficiência renal ou infecção urinária de repetição, foi significativamente reduzida com o uso da doxazosina (39 por cento de redução de risco) e finasterida (34 por cento de redução de risco), em comparação com placebo <sup>(37)</sup>.

A redução do risco de progressão da doença associado com a terapia combinada (66 por cento para a comparação com placebo) foi significativamente maior do que a associada com doxazosina ou finasterida isolada <sup>(37)</sup>. Os riscos de RUA e necessidade de terapia invasiva foram significativamente reduzidos pela terapia combinada e finasterida, mas não por doxazosina <sup>(37)</sup>.

A doxazosina, finasterida, e terapia combinada resultou em melhora significativa nos escores dos sintomas, com terapia combinada sendo superior tanto a doxazosina quanto a finasterida isoladas <sup>(37)</sup>.

Os resultados do estudo MTOPS sugerem que a combinação da doxazosina e finasterida exerce um efeito clinicamente relevante, positivo sobre as taxas de progressão da doença <sup>(37)</sup>.

Homens que receberam a terapia combinada foram significativamente menos propensos a experiência de progressão da HBP do que aqueles que recebem tanto monoterapia ou placebo, com taxas de redução de risco de 39% para a doxazosina, 34% para a finasterida, e 67% para a terapia combinada comparada com placebo <sup>(37)</sup>.

A longo prazo a terapia combinada com doxazosina e finasterida foi segura e reduziu o risco de progressão clínica geral da HPB significativamente mais do que o tratamento com uma ou outra droga isoladas. Terapia combinada e finasterida isolada reduziram o risco a longo prazo de RUA e a necessidade de terapia invasiva <sup>(37)</sup>.

## ESTUDO COMBAT ( THE COMBINATION OF AVODART® AND TAMSULOSIN)

Roehrborn et al (2008b) relataram os resultados de 2 anos do estudo CombAT. Neste estudo, a utilização da combinação de dutasterida e a tamsulosina foi mais eficaz do que qualquer droga isoladamente. Curiosamente, em homens com próstatas maiores, embora o efeito tamsulosina tenha sido rápido, com o tempo a dutasterida foi o agente mais eficaz. A superioridade da terapia combinada comparada com a dutasterida foi vista a partir de 3 meses e quando comparada com a tamsulosina foi visto a partir de 9 meses e foi mantida par duração do estudo <sup>(38)</sup>.

Mais recentemente em 2010, Roehrborn et al. <sup>(39)</sup> publicaram

os dados de 4 anos do estudo CombAT que avaliou 4844 homens com HPB. O objetivo foi investigar a influência de variáveis de base sobre a incidência de RUA e cirurgia relacionada com a progressão clínica na HPB em homens tratados com tansulosina, dutasterida, ou uma combinação de ambos durante um período de 4 anos<sup>(39,40)</sup>.

Terapia combinada reduziu o risco relativo (RR) de progressão clínica da doença em comparação com tansulosina em todos os subgrupos de referência e comparados com dutasterida entre os subgrupos basais<sup>(39,40)</sup>.

No geral, os resultados destas análises de subgrupos mostram que a terapia combinada ou monoterapia com dutasterida forneceu maiores reduções no RR de RUA ou cirurgia relacionada à HPB, bem como maiores reduções na progressão clínica da HBP e deterioração dos sintomas, do que entre os homens que fizeram uso da tansulosina em monoterapia com um VP  $\geq$  40 mL<sup>(39,40)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para resumir essa revisão, os dados apresentados demonstraram que o tratamento medicamentoso com  $\alpha$ -bloqueadores, inibidores da 5- $\alpha$ -redutase, e terapia combinada para pacientes com HBP sintomática têm sido apoiadas por diversos ensaios clínicos bem publicados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oelke M, Bachmann A, Descoteaux A, et al: European Association of Urology Guidelines on the treatment of non-neurogenic male LUTS, European Association of Urology, 2011.
- Bushman W. Etiology, epidemiology, and natural history. *Urol Clin N Am* 2009;36:403-15.
- Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al: EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004; 46(5):547-554.
- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al: Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185(5):1793-1803.
- AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530.
- Sociedade Brasileira de Urologia, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Projeto Diretrizes. Hiperplasia prostática benigna. Brasília: Associação Médica Brasileira/ Conselho Federal de Medicina; 2006.
- McNeal, 1990. McNeal J: Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. *Urol Clin North Am* 1990; 17:477.
- McConnell, 1995. McConnell J: Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. *Br J Urol* 1995; 76 (Suppl 1):5-10.
- Marcelli and Cunningham, 1999. Marcelli M, Cunningham G: Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3463-3468.
- Chatterjee, 2003. Chatterjee B: The role of the androgen receptor in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Mol Cell Biochem* 2003; 253:89-101. 11
- Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Research* 2008;20 (Suppl 3):S11-8.
- Schwinn DA, Carolina N. The role of 1-adrenergic receptor subtypes in the lower urinary tract symptoms. *BJU International* 2001; 88:27-34.
- Shapiro et al., 1992. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H: Anti-desmin vs. anti-actin for quantifying the area density of prostate smooth muscle. *Prostate* 1992; 20:259-267.
- Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al. A multicenter fixed-dose study of the safety and efficacy of terazosin in the treatment of the symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148:1467-1474.
- Brawer MK, Adams G, Epstein H, et al. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Arch Fam Med* 1993; 2:929-935.
- Lloyd SN, Buckley JF, Chilton CP, et al. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a multicentre, placebo-controlled trial. *Br J Urol* 1992; 70 (Suppl 1):17-21.
- Roehrborn et al, 1996. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, et al: The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. *Urology* 1996; 47(2):159-168.
- Chapple et al, 1994. Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, et al: A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994; 74(1):50-56.
- Fawzy et al, 1995. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, et al: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995; 154(1):105-109.
- Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled dose response multicenter study. *J Urol* 1995; 154:110-115.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2000; 283:1967-1975.
- van Kerrebroeck, Jardin, Laval, van Cangh, 2000. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P: Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000; 37(3):306-313.
- van Kerrebroeck, Jardin, van Cangh, Laval, 2002. van Kerrebroeck P, Jardin A, van Cangh P, Laval KU: Long-term safety and efficacy of a once-daily formulation of alfuzosin 10 mg in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: open-label extension study. *Eur Urol* 2002; 41(1):54-60.
- Lepor, 1998. Lepor H: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998; 51(6):892-900.
- Wilt, MacDonald, Nelson, 2002b. Wilt TJ, MacDonald R, Nelson D: Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *J Urol* 2002; 167(1):177-183.
- Lepor H, Hill LA. Silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: pharmacology and cardiovascular tolerability. *Pharmacotherapy* 2010; 30:1303-1312.
- Chapple CR, Montorsi F, Tammela TLJ, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *European urology*. 2011;59(3):342-52.
- Gormley et al, 1992. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz R, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327(17):1185-1191.
- McConnell et al, 1998. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338(9):557-563.
- Roehrborn CG et al: Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1194-8.
- Roehrborn et al, 2002. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60(3):434-441.
- Debruyne et al, 2004. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al: Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004; 46(4):488-494.
- Gilling P, Jacobi G, Tammela TL, van Erps P. Efficacy of dutasteride and finasteride for the treatment of benign prostate hyperplasia: results of the 1-year Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2005;95: 1-38;
- Nickel, et al: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; 108: 388-94.
- Lepor et al, 1996. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(8):533-539.
- Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P et al: Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119.
- McConnell et al, 2003. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, 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; 349(25):2387-98.
- Roehrborn et al, 2008b. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, 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(2):616-21.
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57: 123-31.
- Roehrborn et al, 2011. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P et al: Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int* 2011; 107: 946-954.