

Hiperplasia prostática benigna (HPB), sintomas do trato urinário inferior (LUTS) e função sexual

Carmita Helena Najjar Abdo^I, João Afif-Abdo^{II}

Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

RESUMO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) representa o crescimento não maligno do tecido da próstata. Proliferação de células estromais e epiteliais na zona de transição da próstata causa compressão uretral e obstrução do fluxo vesical. Isso pode levar a manifestações de LUTS (*lower urinary tract symptoms*): urgência urinária, noctúria, dificuldades de micção, esvaziamento incompleto da bexiga, menor força e/ou interrupção do jato e inflamações. Mecanismos do LUTS/HPB compartilhados afetam a função sexual masculina. Atividade aumentada de subtipos de receptores α_1 -adrenérgicos na próstata está associada à HPB. Tais receptores, também presentes no pênis, podem inibir a ereção, devido à HPB. Quanto à correlação entre LUTS e disfunção sexual, aventa-se que ambas resultem da contração anômala da musculatura lisa, por ativação dos receptores α_1 -adrenérgicos. LUTS/HPB causam desconforto nos homens, devido à obstrução urinária, ejaculação dolorosa, disfunção erétil (DE), distúrbios ejaculatórios e baixa libido, que prejudicam a qualidade de vida, deles e de suas parcerias. A noctúria interfere negativamente na qualidade do sono e na disposição para a atividade sexual. Tratamentos para LUTS/HPB podem induzir disfunções sexuais. Entre eles, ressecção transuretral (RTU), α_1 -bloqueadores, inibidores da 5 α -redutase e terapia combinada (α_1 -bloqueador e 5 α -redutase). Os efeitos prejudiciais do LUTS/HPB e de seu tratamento sobre a função sexual ainda são subdiagnosticados e insuficientemente tratados. A atividade sexual deve ser investigada antes e durante o tratamento, também orientando o paciente sobre os possíveis efeitos de cada opção terapêutica sobre a função sexual, evitando-se assim o abandono do tratamento.

TERMOS DECS: Disfunção erétil, hiperplasia prostática, qualidade de vida, sintomas do trato urinário inferior, terapêutica

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Distúrbios ejaculatórios, hiperplasia prostática benigna, disfunções sexuais fisiológicas, tratamento

^IPsiquiatra, professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-6312-8306>

^{III}Urologista. Mestre em Urologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Responsável pelo Serviço de Urologia do Hospital Japonês Santa Cruz, São Paulo.

^{IV}<https://orcid.org/0009-0001-4107-380X>

Editora responsável por esta seção:

Carmita Helena Najjar Abdo. Psiquiatra, professora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil. Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo (SP), Brasil.

Contribuição dos autores: Abdo CHN: pesquisa, análise dos dados coletados e redação do manuscrito; Afif-Abdo J: pesquisa, análise dos dados coletados e redação do manuscrito.

Endereço para correspondência:

Carmita Helena Najjar Abdo

Rua Borges Lagoa, 74 — São Paulo (SP) — CEP 04038-000

Tel. (11) 5092-5345 — E-mail: carmita.abdo@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesse: nenhum.

Data de entrada: 8 de fevereiro de 2024; Última modificação: 15 de fevereiro de 2024; Aceite: 15 de fevereiro de 2024.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) representa o crescimento não maligno do tecido da próstata, ou seja, a proliferação de células estromais e epiteliais na zona de transição da próstata, que circunda a uretra.¹ Isto leva à compressão uretral e ao desenvolvimento de obstrução do fluxo vesical, o que pode resultar em manifestações clínicas de LUTS (*lower urinary tract symptoms*), caracterizadas por urgência urinária, noctúria, dificuldade para iniciar a micção, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga (com risco de inflamações) e diminuição da força e/ou interrupção do jato.^{1,2} Mecanismos do LUTS/HPB compartilhados afetam a função sexual masculina.

O LUTS é, portanto, um conjunto de distúrbios urinários que afetam a bexiga e a próstata, geralmente causados pela HBP em homens mais velhos.² A prevalência da HPB é de 50% a 60% em pessoas na faixa dos 60 anos, aumentando para 80% a 90% dentre aqueles com mais de 70 anos.³

Os fatores de risco relacionados ao LUTS/HBP são: idade, estilo de vida sedentário, tabagismo, consumo excessivo de álcool, hipertensão, diabetes tipo 2, depressão, doença cardiovascular, hiperlipidemia, obesidade, hipogonadismo, doenças da próstata, inflamação e predisposição genética.⁴⁻⁸

Há estreita associação entre LUTS, HPB e disfunção sexual,⁹⁻¹³ sendo o LUTS um fator de risco independente para disfunção erétil (DE) (2,0 para LUTS mínimo; 3,8 para moderado e 7,7 para grave); para distúrbios da ejaculação, o risco é de 1,6 para LUTS mínimo, e 3,2 e 6,3 respectivamente para LUTS moderado e grave.⁹

FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO SEXUAL NA HPB

Maior concentração e distribuição de subtipos de receptores α_1 -adrenérgicos na próstata pode estar relacionada à HPB, pois sua presença no tecido peniano pode inibir a ereção. Além disso, a modulação autonômica desses receptores e seus subtipos em outros sistemas, incluindo a medula espinal e os tratos simpático e parassimpático, pode causar disfunções sexuais e LUTS.¹⁴

Somado a esse cenário, a 5 α -redutase prejudica a função sexual, por reduzir os níveis de di-hidrotestosterona na próstata, ao inibir a conversão de testosterona em 5 α -di-hidrotestosterona.¹⁵ O déficit de testosterona diminui a libido e a função erétil.¹⁶

O óxido nítrico (ON) e a óxido nítrico sintetase (ONS) são os mediadores da função erétil. A atividade da ONS nos corpos cavernosos do pênis é estimulada pelos andrógenos.¹⁷

São necessárias mais pesquisas para referendar essa hipótese do mecanismo.

Quanto à correlação entre LUTS e disfunção sexual, aventase-se que ambas resultem da contração anômala da musculatura lisa, por ativação dos receptores α_1 -adrenérgicos.¹⁸ Como os receptores antagonistas α_1 -adrenérgicos (α_1 -bloqueadores) aliviam os sintomas de LUTS, acredita-se que o aumento do tônus (contração) da musculatura do trato urinário induza exacerbação desses sintomas,^{19,20} mecanismo similar à contração da musculatura lisa dos corpos cavernosos do pênis, levando à sua detumescência, enquanto o relaxamento dessa musculatura leva à ereção.¹⁴

FUNÇÃO SEXUAL, QUALIDADE DE VIDA E LUTS/HPB

A função sexual saudável contribui para a qualidade de vida. Em contrapartida, homens com LUTS/HPB apresentam desconforto pelos sintomas urinários obstrutivos e irritativos, dor à ejaculação, disfunção erétil, distúrbios ejaculatórios e prejuízo à libido, que influenciam negativamente a qualidade de vida, tanto deles quanto de suas parcerias.²¹ Além disso, um dos prejuízos causados pelo LUTS/HPB é a noctúria, que interfere na qualidade do sono²² e na disposição para a atividade sexual.²³

Em suma: LUTS e HPB afetam a função sexual, com inibição da ereção e distúrbios ejaculatórios, o que se complica com a perda da libido. Por sua vez, a função sexual também pode ser alterada pelo tratamento,²⁴⁻³¹ como explicado adiante.

TRATAMENTO DA HPB

A HPB pode ser tratada por diferentes abordagens: medicamentosa, cirúrgica e minimamente invasiva.³²

Após estudos clínicos randomizados demonstrarem melhora na função urinária com α_1 -bloqueadores²⁴⁻²⁸ e inibidores da 5 α -redutase,²⁹⁻³¹ houve maior atenção aos efeitos adversos do tratamento medicamentoso da HPB sobre a saúde sexual.

Como a gravidade do LUTS/HPB e da disfunção sexual está fortemente associada, e opções de tratamento têm efeitos diferentes sobre essa função, deve-se considerá-la, durante a avaliação inicial do paciente e a escolha do tratamento.³³

Terapêuticas que melhoram os sintomas urinários, por meio de relaxamento da uretra prostática e do colo da bexiga ou por redução do volume prostático (pela diminuição da produção de di-hidrotestosterona), podem adiar ou evitar a cirurgia.^{11,12}

Entre esses tratamentos, destacam-se:

Ressecção transuretral (RTU). Muito efetiva contra os sintomas urinários, mas pode causar disfunção erétil e distúrbios ejaculatórios (especialmente ejaculação retrógrada).

Segundo a Associação Americana de Urologia (AUA), a frequência é de 10% para DE por RTU comparada a 2% para controles; para distúrbios ejacutórios, 65% contra 2% para os controles.³²

α_1 -bloqueadores. A incidência de disfunção erétil, de acordo com metanálise, é similar pelo tratamento com alfuzosina (3%), doxazosina (4%), tansulosina (4%), terazosina (5%) e placebo (4%). Já os efeitos adversos sobre a ejaculação foram 0% para doxazosina, 10% para tansulosina, 1% para terazosina e 1% para placebo.³² A incidência de distúrbios ejacutórios com tansulosina parece associar-se à dose, variando entre 6% e 18%,³⁴ apesar de não se conhecer o mecanismo que leva ao prejuízo da ejaculação, cuja hipótese mais aceita é que o relaxamento do colo da bexiga cause ejaculação retrógrada.³³

Inibidores da 5 α -redutase. Finasterida e dutasterida estão associadas à disfunção erétil e prejuízo à libido (por decréscimo de di-hidrotestosterona), bem como aos distúrbios ejacutórios (por menor produção de líquido seminal).³⁵⁻³⁷ Segundo metanálise da AUA, a incidência de DE é 8% com finasterida *versus* 4% com placebo, enquanto é de 4% e 1%, respectivamente, para finasterida e placebo para distúrbios ejacutórios.³²

Três estudos clínicos, duplo-cegos, controlados por placebo, com mais de 4.000 homens em tratamento de HPB, apontaram taxas de 7% de DE com dutasterida e 4% com placebo;

para distúrbios ejacutórios, 2% e 1%, respectivamente, no final de 24 meses.³⁷

Terapia combinada (α_1 -bloqueador e 5 α -redutase). Costuma apresentar maior incidência de disfunção erétil e distúrbios ejacutórios do que cada terapia isolada.³⁸⁻⁴⁰ Seguimento de 4 anos, com 4.844 homens, apontou 9% de DE, 4% de ejaculação retrógrada e 3% de anejaculação naqueles que utilizaram terapia combinada. Por outro lado, a DE foi de 7% com dutasterida isolada e 5% com tansulosina, enquanto ejaculação retrógrada resultou em < 1% com dutasterida e 1% com tansulosina; anejaculação esteve presente em < 1 com dutasterida e 1% com tansulosina.⁴¹

CONCLUSÃO

Os efeitos prejudiciais do LUTS/HPB e de seu tratamento sobre a função sexual ainda são subdiagnosticados e insuficientemente tratados.

O tratamento da HPB visa a melhora da qualidade de vida do homem, pelo alívio dos sintomas do LUTS. A atividade sexual deve ser investigada antes e durante o tratamento, também orientando o paciente sobre os possíveis efeitos de cada opção terapêutica sobre a função sexual, evitando-se assim o abandono do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008;20(Suppl 3):S11-8. PMID: 19002119; <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.55>.
2. Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2010;5(4):212-8. PMID: 21475707; <https://doi.org/10.1007/s11884-010-0067-2>.
3. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol.* 2005;7(Suppl 9):S3-14. PMID: 16985902.
4. Egan KB, Burnett AL, McVary KT, et al. The co-occurring syndrome-coexisting erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia and their clinical correlates in aging men: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Urology.* 2015;86(3):570-80. PMID: 26210004; <https://doi.org/10.1016/j.urol.2015.04.054>.
5. Roehrborn CG, Nuckolls JG, Wei JT, Steers W; BPH Registry and Patient Survey Steering Committee. The benign prostatic hyperplasia registry and patient survey: study design, methods and patient baseline characteristics. *BJU Int.* 2007;100(4):813-9. PMID: 17822462; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.07061.x>.
6. Kirby M, Chapple C, Jackson G, et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: a consensus on the importance of co-diagnosis. *Int J Clin Pract.* 2013;67(7):606-18. PMID: 23617950; <https://doi.org/10.1111/ijcp.12176>.
7. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2007;177(4):1395-400. PMID: 17382740; <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.065>.
8. Parsons JK. Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol.* 2011;21(1):1-4. PMID: 21045705; <https://doi.org/10.1097/mou.0b013e32834100c9>.
9. Rosen R, Alrwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44(3):637-49. PMID: 14644114; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.08.015>.
10. Braun MH, Sommer F, Haupr G, et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey". *Eur Urol.* 2003;44(5):588-94. PMID: 14572759; [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00358-0](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00358-0).
11. Glanker MH, Gohnen AM, Groeneveld FP, et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: A community-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(4):436-42. PMID: 11347788; <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49088.x>.
12. Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, Villa M, Erectile Dysfunction Epidemiology Cross National Study Group. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. *Int J Impot Res.* 2003;15(4):253-7. PMID: 12934052; <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901010>.
13. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol.* 2004;46(2):229-34. PMID:

- 15245818; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.04.005>.
14. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*. 1995;75(1):191-236. PMID: 7831397; <https://doi.org/10.1152/physrev.1995.75.1.191>.
 15. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al. Cavernous and systemic testosterone plasma levels during different penile conditions in healthy males and patients with erectile dysfunction. *Urology*. 2001;58(3):435-40. PMID: 11549495; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01226-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01226-2).
 16. Yassin AA, Saad F. Improvement of sexual function in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med*. 2007;4(2):497-501. PMID: 17367445; <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00442.x>.
 17. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int*. 1999;83(3):327-33. PMID: 10233504; <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00913.x>.
 18. Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol*. 2005;47(6):824-37. PMID: 15925080; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.12.013>.
 19. Kaplan SA. Use of alpha-adrenergic inhibitors in treatment of benign prostatic hyperplasia and implications on sexual function. *Urology*. 2004;63(3):428-34. PMID: 15028431; <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.09.063>.
 20. Larson TR. Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function. *Urology*. 2003;61(4):692-8. PMID: 12670545; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02552-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02552-9).
 21. Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G. Benign prostatic hyperplasia (BHP) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BHP. *BJU International*. 2005;95(4):571-4. PMID: 15705082; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05341.x>.
 22. Cakir OO, McVary KT. LUTS and sleep disorders: emerging risk factor. *Curr Urol Rep*. 2012;13(6):407-12. PMID: 23076504; <https://doi.org/10.1007/s11934-012-0281-x>.
 23. Rosen RC, Link CL, O'Leary MP, et al. Lower urinary tract symptoms and sexual health: the role of gender, lifestyle and medical comorbidities. *BJU Int*. 2009;103(Suppl 3):42-7. PMID: 19302501; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2009.08370.x>.
 24. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet*. 1991;337(8755):1457-61. PMID: 1710750; [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93140-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93140-5).
 25. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1992;148(5):1467-74. PMID: 1279214; [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36941-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36941-0).
 26. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, et al. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol*. 1996;29(2):155-67. PMID: 8647141.
 27. Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol*. 1995;76(3):325-36. PMID: 7551841; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1995.tb07709.x>.
 28. Roehrborn CG, Siegel RL. Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *Urology*. 1996;48(3):406-15. PMID: 8804494; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(96\)00208-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(96)00208-7).
 29. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(17):1185-91. PMID: 1383816; <https://doi.org/10.1056/nejm199210223271701>.
 30. 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):533-9. PMID: 8684407; <https://doi.org/10.1056/nejm199608223350801>.
 31. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*. 1998;34(3):169-75. PMID: 9732187; <https://doi.org/10.1159/000019706>.
 32. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2003;170(2):530-47. PMID: 12853821; <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000078083.38675.79>.
 33. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int*. 2006;97(Suppl 2):34-8. PMID: 16507052; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.06104.x>.
 34. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology*. 1998;51(6):892-900. PMID: 9609623; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00126-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00126-5).
 35. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. CUSP Investigators. Community based study of Proscar. *Clin Ther*. 1995;17(5):956-69. PMID: 8595647; [https://doi.org/10.1016/0149-2918\(95\)80073-5](https://doi.org/10.1016/0149-2918(95)80073-5).
 36. Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, prostate specific antigen and sexual function in healthy young men. *J Urol*. 2008;179(6):2333-8. PMID: 18423697; <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.145>.
 37. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. 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):434-41. PMID: 12350480; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01905-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01905-2).
 38. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al, for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. 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. PMID: 14681504; <https://doi.org/10.1056/nejmoa030656>.
 39. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al, for the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. 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(1):119-26. PMID: 12559281; [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02114-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02114-3).
40. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol*. 2003;44(4):461-6. PMID: 14499682; [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00367-1](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00367-1).
41. 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(1):123-31. PMID: 19825505; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.035>.