

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Márcio Augusto Averbek

**Análise Funcional e Histomorfométrica
da Bexiga em Pacientes com Sintomas
do Trato Urinário Inferior.**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2017

Márcio Augusto Averbeck

Análise Funcional e Histomorfométrica da Bexiga em Pacientes com Sintomas do Trato Urinário Inferior.

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientador: Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden

Porto Alegre

2017

Catálogo na Publicação

Averbeck, Márcio Augusto

Análise funcional e histomorfométrica da bexiga em
pacientes com sintomas do trato urinário inferior /
Márcio Augusto Averbeck. -- 2017.

50 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências
da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, 2017.

Orientador(a): Ernani Luis Rhoden.

1. Sintomas do trato urinário inferior. 2. Próstata.
3. Obstrução. 4. Estresse oxidativo. 5. Colágeno. I.
Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

“O que quer que você faça, faça bem feito. Faça tão bem feito que quando as pessoas te virem fazendo, elas queiram voltar e ver você fazer de novo e queiram trazer outros para mostrar o quão bem você faz aquilo que faz.”

Walt Disney

Esta tese de doutorado é fruto do trabalho colaborativo de vários pesquisadores. Trata-se de um projeto multidisciplinar, realizado em vários setores distintos do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Dr. Nelson Gianni de Lima, que foi meu R1 no programa de residência médica de Urologia da UFCSPA, e que foi imprescindível na idealização deste protocolo de pesquisa. Nelson: você é um grande amigo e irmão que a vida me deu. Muito obrigado!

O protocolo em si contou com três braços distintos: (1) urodinâmica e imagem no Hospital Dom Vicente Scherer; (2) procedimentos cirúrgicos e biópsias vesicais junto à residência médica de Urologia da UFCSPA/Santa Casa de Porto Alegre; e (3) avaliação de deposição de colágeno e estresse oxidativo na parede vesical junto ao Laboratório de Estresse Oxidativo e Poluição Atmosférica da UFCSPA.

Desta forma, agradeço ao Dr. Luciano Hoffmann, responsável pela chefia médica do Centro de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de Porto Alegre, por todo apoio ao projeto de pesquisa e pela cessão de ecógrafo para realização dos exames de imagem do trato urinário inferior na Unidade de Videourodinâmica do Hospital Dom Vicente Scherer (HDVS).

O meu muito obrigado também à residência médica de Urologia da UFCSPA/Santa Casa de Porto Alegre, em especial aos pesquisadores que participaram ativamente nesta pesquisa: Dr. Lauro Fontoura Beltrão, Dr. Nury Jafar Abboud Filho, Dra. Clarice Pereira Rigotti, Dr. William Nascimento Dos Santos, Dr. Steven Kitzberger Jaeger dos Santos e Dr. Luis Fernando Batista da Silva. Grato pela paciência e dedicação ao longo dos últimos anos!

Os desfechos primários do estudo foram relacionados à deposição de colágeno e ao estresse oxidativo na parede vesical de homens com sintomas do trato urinário inferior. Assim, a concretização deste projeto não seria factível sem a participação da minha colega pesquisadora Gabriela Almeida Motta, que trabalhou arduamente junto ao Laboratório de Estresse Oxidativo e Poluição Atmosférica da UFCSPA. Meu muito obrigado à chefia e a todos os membros deste laboratório de ponta da UFCSPA!

Às vezes, durante um processo longo de coleta de dados, o pesquisador se sente desanimado, em especial quando surgem dificuldades. Nestas horas é fundamental

poder contar com um orientador sério, competente e que acredita no seu orientando. Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden: muito obrigado por acreditar! Muito obrigado por todas as palavras de estímulo! Muito obrigado por compartilhar conhecimentos!

Assumir a responsabilidade de levar a cabo um protocolo de pesquisa de doutorado significa abrir mão de coisas importantes na vida por um período longo de tempo. É preciso ter muita fé e acreditar nos seus ideais para concluir um projeto tão complexo. Nestas horas, é fundamental agradecer a Deus por iluminar os nossos caminhos e por conceder saúde e perseverança em todos os momentos. Sem 'Ele', nada disso teria sido possível. Agradeço a Deus também por conceder muita luz, saúde e proteção à minha família! Sem minha família, não teria tido a harmonia necessária para superar os desafios impostos pela rotina atribulada que a medicina impõe. Todo o meu amor e reconhecimento à minha esposa, Edieni Ferigollo, que é minha fonte de inspiração! Edieni: no meio da pesquisa você me deu o maior presente que alguém poderia receber na vida – o nosso filho Arthur! Não preciso nem mencionar que o apoio de vocês foi essencial para que eu obtivesse o título de Doutor em Ciências da Saúde (Terapêutica Clínica e Cirúrgica) junto à UFCSPA.

Sinto-me muito feliz em compartilhar esta conquista com toda a minha família, em especial com minha irmã Evelyne Averbeck, meu pai Clemente Agostinho Averbeck, minha mãe (in memoriam) Gessy Spier Averbeck, meu sogro Breno Francisco Ferigollo e minha sogra Edi Maria Mazzotti Ferigollo.

Dedico os resultados desta pesquisa aos pacientes que sofrem com sintomas do trato urinário inferior. Espero que as novas evidências possam, em última análise, beneficiá-los e melhorar a sua qualidade de vida.



Márcio Augusto Averbeck

Índice

Resumo.....	6
1. Introdução.....	8
2. Objetivos.....	14
3. Materiais e métodos.....	15
4. Resultados.....	23
5. Discussão.....	28
6. Conclusões.....	34
7. Referências bibliográficas.....	35
8. Anexos.....	39

RESUMO

Introdução e objetivos

Os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) em homens com doenças prostáticas podem estar relacionados a alterações na função vesical pela obstrução crônica. Contudo, não se sabe exatamente quais são os fatores associados à deterioração da função contrátil da bexiga neste grupo de pacientes. O presente estudo visa avaliar o estresse oxidativo e a deposição de colágeno na bexiga de homens com sintomas urinários.

Métodos

Estudo prospectivo. No período compreendido entre Julho de 2014 e Agosto de 2016, homens com idades superiores ou iguais a 50 anos, volumes prostáticos superiores ou iguais a 40 cm³, com LUTS e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica por aumento benigno da próstata e sintomas do trato urinário inferior (prostatectomia Millin) ou neoplasia de próstata (prostatectomia radical) foram candidatos a inclusão no estudo. Os pacientes foram avaliados através da aplicação de questionários validados (IPSS, OAB-V8, IIEF-5), ecografia do trato urinário inferior e estudo urodinâmico completo. Biópsias da parede vesical foram obtidas para determinação do estresse oxidativo e deposição de colágeno (histomorfometria). Os dados foram analisados com o software estatístico SPSS® versão 22.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA), sendo considerados resultados estatisticamente significativos aqueles com erro alfa menor do que 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Trinta e oito pacientes foram incluídos no presente estudo. A idade média foi de 66,36±6,44 anos. Segundo o escore do IPSS, 14 pacientes (37%) tiveram sintomas leves, 18 (47%) sintomas moderados e 6 (16%) sintomas graves. Verificou-se que pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentaram maior

conteúdo de colágeno nas biópsias de parede vesical em comparação aos não-diabéticos ($17,71 \pm 6,82$ vs. $12,46 \pm 5,2\%$, respectivamente; $p=0,024$). Aumento do estresse oxidativo na parede vesical, determinado pelo aumento da concentração do malondialdeído (MDA) ou redução das enzimas antioxidantes catalase e superóxido dismutase (SOD), apresentou associação estatisticamente significativa com fatores clínicos (gravidade dos LUTS, obesidade), ecográficos (espessura da parede vesical ≥ 3 mm, volume prostático ≥ 80 cm³) e urodinâmicos (redução da sensibilidade vesical, obstrução infravesical severa - graus V e VI de Schäfer, resíduo pós-miccional ≥ 50 ml) ($p<0,05$).

Conclusões

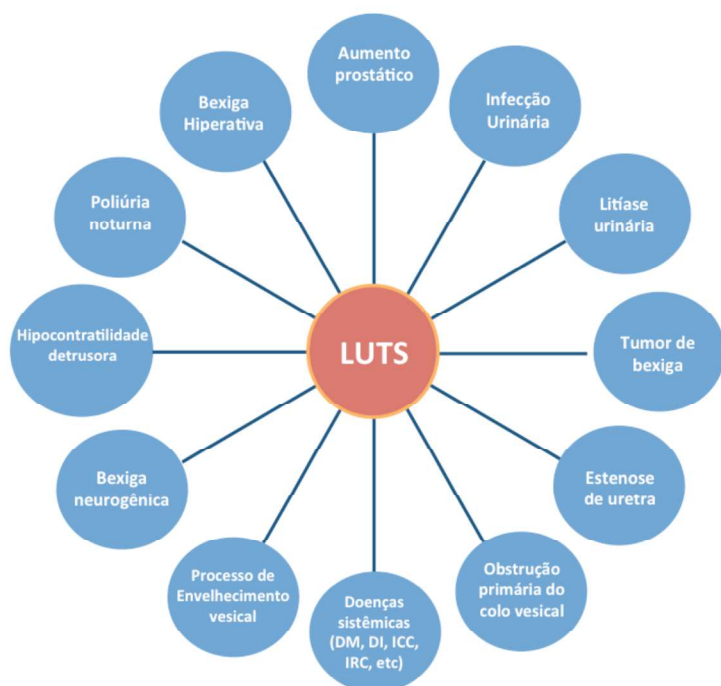
O diagnóstico de DM2 se associou com maior conteúdo de colágeno na parede vesical de homens com LUTS. O aumento do estresse oxidativo na bexiga esteve associado à gravidade tanto dos sintomas urinários quanto da obstrução infravesical. A protrusão intravesical do lobo mediano prostático (IPP ≥ 9 mm) foi fator preditivo de obstrução infravesical.

PALAVRAS-CHAVE: sintomas do trato urinário inferior, próstata, obstrução, urodinâmica, estresse oxidativo, colágeno, disfunção vesical

1. INTRODUÇÃO

O termo 'síntomas do trato urinário inferior' (do inglês, *lower urinary tract symptoms* ou 'LUTS') foi introduzido originalmente em 1994 com o objetivo de dissociar os sintomas urinários de uma única etiologia (1).

Figura: Etiologia dos Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS) (2) ^π



^π Modificado de Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol.* 2015;67(6):1099-109.

Atualmente, o termo LUTS engloba todos os sintomas do trato urinário inferior, que podem ser classificados em sintomas de armazenamento, esvaziamento e pós-miccionais (3):

Sintomas de armazenamento	Sintomas de esvaziamento	Sintomas pós-miccionais
Polaciúria	Jato urinário fino e fraco	Gotejamento
Noctúria	Intermitência	Esvaziamento incompleto
Urgência	Esforço miccional	
Incontinência		

Historicamente, os sintomas de esvaziamento têm sido associados ao diagnóstico urodinâmico de obstrução infravesical. Esta tradicional associação originou o antigo termo “prostatismo”, que foi abandonado após a publicação da padronização da terminologia da função do trato urinário inferior pela *Internacional Continence Society (ICS)* (3). Sabe-se que os sintomas urinários de esvaziamento têm uma correlação pobre com a fisiopatologia subjacente (4). Tais sintomas podem ser produzidos não somente por obstrução infravesical (secundária, por exemplo, ao aumento prostático e/ou à estenose uretral) como também por deterioração da função da bexiga (hipocontratilidade detrusora) ou por ambos (5).

A hiperplasia prostática benigna (HPB), que é uma das causas de sintomas do trato urinário inferior (LUTS), representa uma doença altamente prevalente na população masculina. Estima-se que o risco de desenvolver HPB/LUTS seja de 45% ao longo de três décadas para um homem na faixa de 46 anos de idade e inicialmente sem queixas urinárias (6).

Segundo dados de um estudo epidemiológico que avaliou a prevalência de LUTS na população dos Estados Unidos, Suécia e Reino Unido, 72,3% dos homens com mais de 40 anos de idade relataram pelo menos um sintoma urinário ocorrendo algumas vezes no transcorrer de quatro semanas (7). Os sintomas mais prevalentes nos homens foram frequência (20,5%), gotejamento terminal (19,6%), gotejamento pós-miccional (16,5%), noctúria (12,9%) e jato fraco (9,6%)

Evidências atuais sugerem que a resposta vesical à obstrução ocorre de forma adaptativa. Entretanto, muitos dos sintomas urinários em homens com doenças

prostáticas estão relacionados a alterações na função vesical pela obstrução crônica, e não necessariamente pela obstrução ao fluxo urinário propriamente dita. Aproximadamente um terço dos homens permanece com disfunção miccional após a resolução da obstrução (8). As alterações vesicais causadas pela obstrução são de dois tipos: (A) alterações que levam à hiperatividade detrusora ou diminuição da complacência vesical, causando sintomas de frequência e urgência; (B) alterações relacionadas à contratilidade detrusora, com deterioração progressiva na força do jato urinário, hesitação, intermitência, resíduo pós-miccional elevado e, numa minoria de pacientes, falência detrusora. A retenção urinária não deve ser encarada com o resultado final inevitável deste processo, visto que em muitas vezes há um fator precipitante reversível. Infelizmente, os fatores clínicos potencialmente relacionados à deterioração da função da bexiga em homens com obstrução infravesical crônica ainda não foram bem esclarecidos.

Estima-se que a prevalência de hipocontratilidade detrusora em homens com LUTS seja de 11-40% (9). A *International Continence Society* (ICS) define hipocontratilidade detrusora como “uma contração de força ou duração reduzidas, resultando em esvaziamento vesical prolongado e/ou falha para obter esvaziamento vesical completo dentro de um intervalo de tempo normal”(10). Thomas *et al.* (9), demonstraram que o diagnóstico urodinâmico de hipocontratilidade detrusora seria fator prognóstico de falha do tratamento cirúrgico da HPB.

Muito do conhecimento atual sobre a resposta detrusora à obstrução infravesical é baseado em estudos experimentais. Há informações escassas na literatura sobre a história natural da resposta vesical à obstrução em humanos. Gosling *et al.* (11) demonstraram que as trabeculações da parede vesical identificadas ao exame de cistoscopia são secundárias à deposição de colágeno na mesma. Trabeculações vesicais severas estão associadas ao resíduo pós-miccional elevado, sugerindo que o esvaziamento incompleto da bexiga seja devido à deposição de colágeno e substituição progressiva do músculo liso vesical (12). Trabeculações vesicais severas, entretanto, são encontradas apenas em estágios avançados da doença. Em modelos animais, a resposta detrusora inicial é o desenvolvimento de hipertrofia muscular (13,

14). É provável que este aumento na massa muscular, embora seja uma resposta adaptativa ao aumento da pressão intravesical visando a manutenção do fluxo, esteja associado a alterações significativas intra e extracelulares na célula muscular, levando à hiperatividade detrusora e, em alguns casos, à hipocontratilidade.

Há consideráveis evidências sugerindo que o tecido muscular liso da bexiga (detrusor) não se adapta à obstrução infravesical da mesma forma que o tecido muscular esquelético. Neste último caso, há uma hipertrofia organizada e funcional. Na musculatura detrusora, a hipertrofia acarreta alterações na expressão da isoforma da cadeia pesada da miosina (15, 16) e leva a alterações significativas na expressão de uma variedade de proteínas musculares (17). Estas observações sugerem que o tecido muscular liso se modifica em um fenótipo distinto em resposta à obstrução infravesical. Uma consequência desta alteração de fenótipo é um aumento na produção de colágeno. A célula muscular lisa (detrusora) exerce papel fundamental no grupo de sintomas relacionados à HBP (18).

Em modelos experimentais, a obstrução não tratada está associada à deposição aumentada de colágeno no detrusor (14, 19). Isto também ocorre em humanos, embora as relações de causa e efeito ainda não estejam bem estabelecidas (11, 20-22). Além das alterações já descritas, há evidências crescentes de que a obstrução possa modular a resposta neural detrusora (23, 24). Alterações do controle neural da bexiga foram notadas em ratos idosos, incluindo diminuição da contratilidade vesical e alteração na sensibilidade (25).

Independentemente da obstrução, o processo de envelhecimento também pode produzir alterações na função, histologia e celularidade vesicais (26). Há evidências em modelos animais sugerindo que a aterosclerose (com isquemia crônica vesical resultante) e a hipóxia induzida por outros mecanismos podem contribuir para a disfunção vesical (27-31).

Mitterberger *et al.* (32) demonstraram que 30% dos pacientes com HBP e hiperatividade detrusora submetidos à ressecção endoscópica de próstata (RTU-P)

para desobstrução infravesical cirúrgica permaneciam com hiperatividade detrusora após a mesma. Das variáveis avaliadas, o principal fator para a persistência da hiperatividade detrusora foi o aumento do índice de resistência (IR) vascular da parede da bexiga medido através de ultrassonografia com Doppler, com subsequente diminuição na perfusão e hipóxia muscular vesical (32). Thomas AW *et al.* (9) estudaram os resultados em longo prazo (mais de dez anos de seguimento) de pacientes com obstrução infravesical por HBP submetidos à RTU-P, identificando a hipocontratilidade detrusora como o principal preditor de falha terapêutica sintomática.

Disfunções vesicais podem estar relacionadas com a liberação de produtos do estresse oxidativo na parede da bexiga. Dois modelos experimentais distintos têm sido implicados na gênese das disfunções vesicais relacionadas ao aumento do estresse oxidativo; o primeiro seria causado pelo efeito direto da liberação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o segundo com o dano gerado pelo processo de isquemia-reperfusão (33, 34). Sabe-se que os danos provocados pela isquemia-reperfusão são, em parte, causados pela liberação de espécies reativas de oxigênio. Azadzo *et al.* (35) estudaram os efeitos da isquemia vesical em modelo animal e verificaram que o aumento do estresse oxidativo se relacionou com a disfunção vesical e neurodegeneração. O papel da injúria oxidativa na neuropatia e neurodegeneração também foi documentado em outros modelos experimentais (36-38).

O malondialdeído (MDA) é um biomarcador de dano peroxidativo aos lipídios (39-41). De outro lado, as enzimas catalase e superóxido dismutase (SOD) representam importante mecanismo de defesa antioxidante nas células, minimizando o dano causado pelo estresse oxidativo (42, 43). A SOD e a catalase atuam para neutralizar espécies reativas de oxigênio. A SOD converte o oxigênio reativo em peróxido de hidrogênio, enquanto que a catalase converte o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio. O peróxido de hidrogênio é um radical muito reativo com potencial de causar dano tecidual significativo. Se a atividade de uma destas duas enzimas diminui, isto resulta em aumento significativo no estresse oxidativo criado pela obstrução infravesical (44). Desta forma, a monitorização da atividade de ambas enzimas (SOD e catalase) seria importante para indicar como o sistema de defesa antioxidante

enzimático responde aos radicais livres em modelos de obstrução infravesical ou de isquemia-reperfusão.

Yuan *et al.* (45) descreveram os efeitos deletérios da obstrução infravesical na função da bexiga em modelo experimental. Ratos com obstrução infravesical tiveram aumento significativo na deposição de colágeno na parede vesical, bem como elevação da concentração do MDA e redução da atividade da SOD quando comparados ao grupo controle (sem obstrução). Estes autores concluíram que o estresse oxidativo poderia estar relacionado ao processo de remodelação da parede vesical em modelo animal.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O presente estudo objetivou avaliar as alterações funcionais, histomorfometria e estresse oxidativo da bexiga em homens com sintomas do trato urinário inferior submetidos à cirurgia prostática suprapúbica.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre parâmetros pré-operatórios (clínicos, ecográficos e urodinâmicos) com os marcadores de estresse oxidativo (MDA, SOD, catalase) na bexiga;
- Avaliar a associação entre parâmetros pré-operatórios (clínicos, ecográficos e urodinâmicos) com o conteúdo de colágeno na parede vesical;
- Avaliar a associação entre parâmetros urodinâmicos diversos (sensibilidade proprioceptiva, hiperatividade detrusora, incontinência urinária, obstrução infravesical, hipocontratilidade detrusora, formação de resíduo pós-miccional) com parâmetros ecográficos pré-operatórios.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local sob o número 660.810 (data da relatoria: 02/04/2014). No período compreendido entre Julho de 2014 e Agosto de 2016, homens com idades superiores ou iguais a 50 anos, volumes prostáticos superiores ou iguais a 40 cm³ e sintomas do trato urinário inferior (LUTS), em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica por hiperplasia prostática (prostatectomia Millin ou prostatectomia transvesical) ou por neoplasia de próstata (prostatectomia radical), foram candidatos à inclusão no estudo. A população-alvo foi constituída de pacientes com afecção benigna hiperplásica da glândula prostática (refratários ao tratamento conservador medicamentoso) e de pacientes com afecções malignas da glândula prostática (doença localizada ao órgão) com indicação de prostatectomia radical como parte do tratamento com intenção curativa. Estes pacientes foram convidados a participar do protocolo de pesquisa e todos receberam orientações específicas sobre a natureza do estudo e sobre as avaliações pré-operatórias, que incluíam obtenção de dados clínicos (exames laboratoriais, aferições antropométricas, avaliação de sintomas do trato urinário inferior e da função sexual), ecografia do trato urinário inferior e estudo urodinâmico completo. O protocolo também incluía biópsia da parede vesical (realizada no transoperatório da prostatectomia suprapúbica), com objetivo de determinar a histomorfometria (deposição de colágeno) e o estresse oxidativo. Somente os pacientes que puderam compreender o perfil de riscos versus benefícios das avaliações e fornecer consentimento informado foram incluídos no presente estudo.

Crítérios de Exclusão: Pacientes sem queixa de um ou mais LUTS de esvaziamento, cirurgia urogenital prévia, história de carcinoma urotelial de bexiga, cirurgia coloproctológica (retocolônica) prévia, cirurgia de coluna, doença neurológica com sintomas urinários secundários, radioterapia ou quimioterapia prévia e paciente com necessidade de cateterismo vesical intermitente. Pacientes que faziam uso de medicamentos com potenciais efeitos na contratilidade ou sensibilidade da bexiga, incluindo anticolinérgicos (oxibutinina, darifenacina, solifenacina, tolterodina e antidepressivos tricíclicos). Homens com hipogonadismo (nível sérico de testosterona

total < 300 ng/dL) ou recebendo terapia de reposição hormonal. Uso prévio de inibidores da 5-alfa-redutase. Uso de inibidores da 5-fosfodiesterase nos últimos 3 meses. Abordagem cirúrgica por via laparoscópica também foi considerada critério de exclusão, tendo em vista as potenciais interferências do pneumoperitônio com gás carbônico nas aferições de estresse oxidativo que fazem parte do referido protocolo.

O projeto foi realizado em parceria com o Laboratório de Estresse Oxidativo e Poluição Atmosférica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), com o Centro de Imagem (CDI) e a Unidade de Videourodinâmica do Hospital Dom Vicente Scherer do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Avaliação subjetiva dos sintomas urinários e da função sexual

Os questionários foram aplicados durante as consultas de avaliação pré-operatória no ambulatório de Urologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) foram avaliados através do questionário IPSS (do inglês: *International Prostate Symptom Score*), validado para a língua portuguesa (46). O IPSS é composto por 7 questões específicas, que permitem estimar a gravidade dos sintomas urinários: sintomas leves (0-7 pontos), moderados (8-19 pontos) ou graves (20-35 pontos).

Figura: Questionário IPSS (46)^Σ

IPSS - International Prostatic Symptom Score

	Nenhuma	Menos de 1 vez em 5	Menos da 1/2 das vezes	Metade das vezes	Mais da 1/2 das vezes	Quase sempre
No último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga, após terminar de urinar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
No último mês, quantas vezes você teve de urinar novamente, em menos de 2 horas, após ter urinado?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
No último mês, quantas vezes você observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
No último mês, quantas vezes você observou que foi difícil conter a urina?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
No último mês, quantas vezes você observou que o jato urinário estava fraco?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
No último mês, quantas vezes você teve de fazer força para começar a urinar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	Nenhuma	1 vez	2 vezes	3 vezes	4 vezes	5 vezes ou mais
No último mês, quantas vezes em média, você teve de se levantar à noite para urinar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

^Σ Adaptado a partir de: Rodrigues Netto N, de Lima ML, de Andrade EF, Apuzzo F, da Silva MB, Davidzon IM, et al. Latin American study on patient acceptance of the International Prostate Symptom Score (IPSS) in the evaluation of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997;49(1):46-9

O questionário OAB-V8 (do inglês: *Overactive Bladder-Validated 8-question Screener*) foi utilizado para estimar a prevalência de sintomas de bexiga hiperativa (47). Trata-se de um questionário composto por 8 questões com 6 alternativas de resposta (0-5), com escore total de 0 a 40 pontos. Um escore superior ou igual a 8 pontos é sugestivo de bexiga hiperativa, a qual é definida pela *International Continence Society (ICS)* como “uma síndrome clínica, caracterizada por urgência miccional, frequentemente acompanhada de polaciúria e noctúria, na ausência de fator infeccioso local ou metabólico” (10).

Figura: Questionário OAB-V8 (47) [∂]

Questionário de Avaliação de Bexiga Hiperativa - OAB - V8

	Nada	Quase nada	Um pouco	O suficiente	Muito	Multíssimo
Durante as últimas 4 semanas, o quanto você tem sido incomodado(a) por...						
1) Urinar frequentemente durante o dia?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2) Uma vontade urgente e desconfortável de urinar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3) Uma vontade repentina e urgente de urinar, com pouco ou nenhum aviso prévio?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4) Perdas incidentais de pequenas quantidades de urina?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5) Urinar na cama durante à noite?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6) Acordar durante à noite porque teve de urinar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7) Uma vontade incontrolável e urgente de urinar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8) Perda de urina associada a forte vontade de urinar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

[∂] Adaptado de: Acquadro C, Kopp Z, Coyne KS, Corcos J, Tubaro A, Choo MS, et al. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. *Urology*. 2006;67(3):536-40.

O questionário IIEF-5 (do inglês: *International Index of Erectile Function – 5 questions*) validado para a língua portuguesa foi utilizado para avaliação da função erétil (48). O escore varia de 5 a 25 pontos e os pacientes podem ser classificados de acordo com a pontuação em: disfunção erétil (DE) grave (5-7 pontos), DE moderada (8-11 pontos), leve a moderada (12-16 pontos), leve (17-21 pontos) e ausência de DE (≥ 22 pontos) (48).

Avaliação de imagem do trato urinário inferior

Para este propósito foi realizado exame ecográfico do trato urinário inferior, que consiste em método diagnóstico não-invasivo, com utilização de ecógrafo Siemens Sonoline G50[®] (Siemens AG, Munique/Alemanha).

A mensuração da espessura total da parede vesical foi realizada através da média de duas aferições sagitais na região do domo vesical (parede anterior) com 250 ml de enchimento vesical (49, 50). Para a avaliação da espessura da parede vesical (do inglês: *Bladder Wall Thickness* ou *BWT*), foi considerada a distância entre a mucosa e a adventícia, ambas com características hiperecogênicas (51).

Também foram avaliados parâmetros como volume da glândula prostática e protrusão intravesical do lobo mediano (do inglês: *intravesical prostatic protrusion* ou *IPP*), de acordo com a técnica descrita por Yuen (**Figura 1**) (52). A *IPP* representa a distância (em milímetros) entre a extremidade cranial do lobo prostático mediano e o colo da bexiga no plano sagital, utilizando um transdutor suprapúbico com enchimento vesical de 250 ml (2).

Todas as aferições foram feitas por via transabdominal, por um único pesquisador treinado e com utilização de transdutor de alta frequência (7.5 MHz). As ecografias foram realizadas nos mesmos dias dos estudos urodinâmicos, o que permitiu as aferições com volume vesical padronizado (as cistometrias foram temporariamente interrompidas com 250 ml de infusão).

Avaliação objetiva da função do trato urinário inferior: Estudo urodinâmico

A avaliação funcional da bexiga foi feita através de estudo urodinâmico completo, que consistiu de 3 avaliações distintas: urofluxometria livre, cistometria de enchimento e estudo fluxo-pressão, realizadas de acordo com o documento de boas práticas em urodinâmica da *International Continence Society (ICS)* (53).

As avaliações urodinâmicas foram realizadas no período pré-operatório, com a utilização do aparelho Laborie Dorado KT[®] (Laborie Medical – Ontário/Canadá). Todos os exames foram realizados pelo mesmo profissional, com o intuito de se obter a maior uniformidade possível nos resultados.

O diagnóstico de obstrução infravesical foi realizado através do cálculo do número de *Abrams-Griffiths*, que é definido pela fórmula: (pressão detrusora no fluxo máximo) –

(2x o fluxo máximo). Um valor superior a 40 cmH₂O corresponde à obstrução, menor de 20 sem obstrução, permanecendo o estudo indeterminado nos valores entre 20 e 40 (53).

O diagnóstico de hipocontratilidade detrusor foi feito através do cálculo do índice de contratilidade vesical, definido pela fórmula: (pressão detrusora no fluxo máximo) + (5x o fluxo máximo). Valores superiores a 100 foram considerados como contratilidade detrusora preservada. O normograma de *Schäfer* também foi utilizado como definição secundária de hipocontratilidade detrusora (53).

Biópsias vesicais

Durante o procedimento cirúrgico, uma biópsia da bexiga foi realizada na parede anterior da mesma com aproximadamente 1 cm². A biópsia vesical originou dois fragmentos menores de 0,5cm², sendo um deles destinado à avaliação do estresse oxidativo tecidual e o remanescente para avaliação histopatológica (histomorfometria). O fragmento destinado à avaliação do estresse oxidativo teve o tecido adiposo perivesical e a mucosa removidos, sendo imediatamente congelado em nitrogênio líquido a menos 70°C a fim de preservar o material para posterior análise. O fragmento para avaliação histopatológica foi acondicionado em frasco contendo formol a 10% e encaminhado para a avaliação histopatológica.

Análise do Estresse Oxidativo

Previamente à realização das análises do estresse oxidativo, os fragmentos de bexiga foram homogeneizados manualmente com tampão KPi 1,15%, pH=7,4, contendo inibidores de proteases em uma proporção de 5ml de solução tampão (KCl 1,15%) para cada grama de tecido (54) e, em seguida, foram mensuradas as concentrações das proteínas totais do tecido vesical através do método de Bradford (55) em espectrofotômetro a 535 nm.

Com o objetivo de determinar a concentração de malondialdeído (MDA), produto de oxidação lipídica, foi realizado o Teste de Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

(TBARS) por espectrofotometria em uma faixa de 535nm (56). A análise da atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) foi realizada pelo método da auto-oxidação do pirogalol, descrito por Maklund (57), utilizando-se tampão Tris/EDTA pH 8,0, solução de pirogalol em HCl e catalase 30µM. A determinação da absorbância foi por espectrofotometria em 420 nm. A determinação da atividade da enzima antioxidante catalase ocorreu através da taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio (H₂O₂), também por espectrofotometria em 240 nm (58). O aumento do estresse oxidativo na parede vesical foi definido pelo aumento da concentração do malondialdeído (MDA) ou redução das enzimas antioxidantes catalase e superóxido dismutase (SOD).

Procedimentos histológicos e histomorfometria (análise do conteúdo de colágeno)

Os fragmentos biopsiados foram processados através de banhos sequenciais de álcool etílico e xilol para desidratação e diafanização, respectivamente, com posterior embebição em parafina líquida durante um período de aproximadamente 2 horas (processo total). Após esta etapa, o material foi incluído em moldes metálicos e os blocos de parafina confeccionados, estando prontos para a fase de corte. Para cada bloco de parafina, foram realizados 5 cortes de 3 a 5 micrômetros no micrótomo rotativo, retirando-se uma fita do material e colocando-a em lâminas de vidro. As lâminas permaneceram por 2 horas em uma estufa numa temperatura de 70°C e foram submetidas a banhos sequenciais de álcool etílico e xilol até sua total desparafinização, para então serem coradas com o corante *Picrosirius Red*, com o objetivo de avaliar o conteúdo de fibras colágenas (59). Para tal, 25 imagens aleatórias (5 de cada corte) de cada amostra de bexiga foram capturadas por câmera digital (DP72®, Olympus, Tokyo, Japan) acoplada a um microscópio óptico (BX51®, Olympus, Tokyo, Japan), sob luz polarizada. As imagens foram adquiridas através de método padrão (magnificação final: X400). Para a análise de quantificação do conteúdo de fibras colágenas utilizou-se o método de segmentação de cores semi-automatizado (Image-Pro® Plus software, Media Cybernetics, Rockville, MD, USA), devido a característica birrefringente do colágeno (60). Todas as análises foram realizadas pelo mesmo examinador. A **figura 2** ilustra o aspecto histológico de cortes microscópicos

(com magnificação de 20 e 40x, para fins ilustrativos), corados com Hematoxilina-Eosina versus *Picrosirius Red*.

Análise Estatística

Os dados qualitativos foram avaliados através do teste do Qui-quadrado. Os dados quantitativos foram avaliados de acordo com distribuição normal ou assimétrica. No primeiro caso, foi utilizado o teste ANOVA (Análise de Variância), e, no segundo caso, foram utilizados testes não paramétricos como, por exemplo, Kruskal-Wallis. Utilizou-se o pacote estatístico do SPSS® versão 22.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Foram considerados como resultados estatisticamente significativos aqueles com possibilidade de erro alfa menor do que 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

Trinta e oito pacientes consecutivos em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica (aberta) e referindo LUTS foram incluídos no protocolo de estudo. A idade média foi de $66,36 \pm 6,44$ anos. O índice de massa corporal (IMC) médio foi de $26,36 \pm 2,98$ kg/m². As comorbidades mais frequentes neste grupo foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (50%), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (29%) e distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM) (16%). As variáveis antropométricas e laboratoriais estão descritas na **Tabela 1**.

Quanto à classificação da severidade dos sintomas urinários, segundo o questionário IPSS, 14 pacientes (36,8%) apresentavam sintomas leves, 18 (47,3%) moderados e 6 (15,7%) graves. A prevalência de sintomas de bexiga hiperativa (escore do questionário OAB-V8 ≥ 8 pontos) foi de 36,8% (n= 14). Vinte e dois pacientes (57,9%) apresentaram disfunção erétil de acordo com o escore do IIEF-5 (< 22 pontos). A **Tabela 2** demonstra os escores dos questionários validados para avaliação de LUTS (IPSS e OAB-V8).

Características de base de acordo com a cirurgia prostática

Trinta e quatro pacientes (89,5%) foram submetidos à prostatectomia radical (PR) e 4 (10,5%) pacientes à prostatectomia retropúbica (Millin). O PSA total médio pré-operatório dos pacientes submetidos à PR foi de $8,17 \pm 3,55$ ng/ml versus $4,48 \pm 3,14$ nos pacientes submetido à prostatectomia Millin (p=0,16). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os escores do IPSS entre os dois grupos ($10,44 \pm 7,9$ versus $17 \pm 12,78$ pontos; p=0,38). Também não houve diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis clínicas, ecográficas e urodinâmicas entre os dois grupos.

De acordo com a avaliação de risco anestésico da *American Society of Anesthesiologists* (61), 26,3% dos pacientes foram classificados como ASA I (n= 10), 60,5% como ASA II (n=23) e 10,5% como ASA III (n=4). Três pacientes (7,9%) tiveram

retenção urinária aguda e necessidade de sondagem vesical de demora no pré-operatório da prostatectomia. Dezesseis pacientes (42,1%) faziam uso de alfabloqueadores e/ou inibidores da 5-alfa-redutase para tratamento sintomático de LUTS.

Dados ecográficos

O volume prostático médio estimado por ecografia transabdominal foi de $77,7 \pm 20,63 \text{ cm}^3$ (mínimo = $40,6 \text{ cm}^3$; máximo = $141,5 \text{ cm}^3$).

A espessura média da parede vesical foi de $3,99 \pm 1,39 \text{ mm}$ (mínimo = $2,35 \text{ mm}$; máximo = $7,3 \text{ mm}$). Dezesete pacientes (44,7%) tiveram diagnóstico ecográfico de protrusão intravesical do lobo prostático mediano, com média de $1,54 \pm 0,64 \text{ cm}$ (mínimo = $0,9 \text{ cm}$; máximo = $3,19 \text{ cm}$) (**Tabela 3**).

Dados urodinâmicos

Quanto à sensibilidade vesical, verificou-se que 13 pacientes (34,2%) apresentavam sensibilidade aumentada (primeiro desejo precoce < 100 ml ou urgência miccional) e 7 (18,4%) sensibilidade reduzida (primeiro desejo tardio > 240 ml). Treze pacientes (34,2%) relataram urgência miccional durante a cistometria. Doze pacientes (31,6%) apresentavam redução da complacência vesical (complacência < 20 ml/cmH₂O) e 7 pacientes (18,4%) capacidade cistométrica reduzida (< 300 ml). Documentou-se hiperatividade detrusora em 11 pacientes (28,9%) e incontinência urinária de urgência em 5 (13,2%). No estudo fluxo-pressão, verificou-se fluxo urinário máximo reduzido (< 15 ml/seg) em 35 pacientes (92,1%). Volume urinário pós-miccional aumentado (> 50 ml) foi observado em 22 pacientes (57,9%). Diagnóstico de obstrução infravesical (número de Abrams-Griffiths superior ou igual a 40) foi observado em 29 pacientes (76,3%). Hipocontratilidade detrusora apresentou uma taxa de prevalência de 44,7% e 52,6% segundo as definições do índice de contratilidade vesical (ICV < 100 pontos) e do nomograma de Schäfer, respectivamente. Na **Tabela 4** estão demonstradas as principais variáveis urodinâmicas contínuas, incluindo primeiro desejo miccional (ml), forte desejo miccional (ml), capacidade cistométrica máxima (ml), complacência vesical (ml/cmH₂O), fluxo urinário máximo (ml/seg), pressão detrusora no fluxo máximo

(cmH₂O), resíduo urinário pós-miccional (ml), número de Abrams-Griffiths (ou número da ICS) e índice de contratilidade vesical.

Exame anatomopatológico da próstata

Todos os 4 pacientes com diagnóstico clínico de aumento benigno da próstata tiveram exame anatomopatológico confirmando hiperplasia prostática benigna. No grupo de pacientes submetidos à prostatectomia radical, o padrão de Gleason mais comum foi o “3+4”, que ocorreu em 16 pacientes (42,1%). Todos os 34 pacientes deste grupo tiveram adenocarcinoma restrito ao órgão.

Determinação do Estresse Oxidativo e da Deposição de Colágeno na Parede Vesical

Verificou-se que pacientes com diagnóstico de DM2 apresentaram maior conteúdo de colágeno nas biópsias de parede vesical em comparação aos não-diabéticos ($17,71 \pm 6,82$ vs. $12,46 \pm 5,2\%$, respectivamente; $p=0,024$) (**Figura 3**). Contudo, o diagnóstico de DM2 não se associou à concentração dos marcadores de estresse oxidativo na parede vesical ($p>0,05$). Por outro lado, o diagnóstico de obesidade ($IMC \geq 30$) esteve associado à redução da atividade da enzima antioxidante catalase ($170,88 \pm 27,46$ em obesos vs. $317,11 \pm 268,98$ pmol/mg em não-obesos; $p=0,01$) e da enzima antioxidante SOD ($0,4 \pm 0,19$ em obesos vs. $0,76 \pm 0,59$ Usod/mg em não-obesos; $p=0,05$). Não houve correlação estatisticamente significativa entre idade com a concentração de marcadores de estresse oxidativo, nem com aumento do conteúdo de colágeno na parede vesical ($p>0,05$).

O escore total do IPSS ≥ 20 pontos se associou ao aumento da concentração do MDA em comparação ao grupo de pacientes com IPSS < 8 pontos ($290,93 \pm 237,87$ vs. $111,93 \pm 82,37$ pmol/mg; $p = 0,031$), mas não foi preditor de aumento do conteúdo de colágeno ($16,36 \pm 5,31$ vs. $16,41 \pm 6,01\%$; $p=0,98$). O diagnóstico de DE (escore do IIEF-5 < 22 pontos) e o diagnóstico de BH (escore do OAB-V8 ≥ 8 pontos) não se correlacionam aos marcadores de estresse oxidativo nem ao aumento do conteúdo de colágeno da parede vesical ($p>0,05$).

A concentração do MDA foi maior nos pacientes com espessura da parede vesical ≥ 3 mm em comparação àqueles com espessura < 3 mm ($342,03 \pm 317,03$ vs. $157,97 \pm 107,47$ pmol/mg, respectivamente; $p = 0,015$). Contudo, a deposição de colágeno não foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p=16,06 \pm 7,32$ vs. $13,91 \pm 2,33\%$; $p = 0,24$). O aumento da espessura da parede vesical (ponto de corte ≥ 3 mm) também se associou ao diagnóstico de hipocontratilidade detrusora (ICV < 100), com sensibilidade de 64,7%, especificidade de 5%, valor preditivo positivo (VPP) de 36,6% e valor preditivo negativo (VPN) de 14,28% ($p=0,033$).

Verificou-se que o volume prostático ≥ 80 cm³ esteve associado a uma maior concentração do MDA em comparação aos pacientes com volume prostático inferior a 80 cm³ ($236,43 \pm 217,75$ vs. $130,33 \pm 66,44$ pmol/mg; $p = 0,048$). Entretanto, o volume prostático também não se correlacionou ao maior percentual de deposição de colágeno na parede vesical ($p>0,05$).

A presença de protrusão intravesical do lobo prostático mediano (IPP ≥ 9 mm) esteve associada ao diagnóstico de obstrução infravesical ($p= 0,04$), com sensibilidade de 58,62%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 40%. A protrusão intravesical do lobo mediano também esteve associada ao diagnóstico de hipocontratilidade detrusora (ICV < 100) ($p=0,02$), com sensibilidade de 23,52%, especificidade de 35%, VPP de 23,5% e VPN de 35%. Não obstante, o IPP não se associou ao aumento do conteúdo de colágeno nem aos marcadores de estresse oxidativo na parede vesical ($p>0,05$).

Quanto aos parâmetros urodinâmicos, verificou-se que pacientes com diagnóstico de sensibilidade vesical reduzida (primeiro desejo ocorrendo tardiamente, após os 240 ml de infusão) tiveram redução estatisticamente significativa da atividade da enzima antioxidante catalase na parede vesical em comparação àqueles pacientes sem redução da sensibilidade vesical ($205,66 \pm 60,21$ vs. $280,30 \pm 148,67$ pmol/mg; $p=0,045$). De outro lado, parâmetros como presença de urgência miccional, hiperatividade

detrusora, redução da capacidade cistométrica e redução do fluxo urinário máximo não se associaram aos marcadores de estresse oxidativo nem ao aumento do conteúdo de colágeno na parede vesical ($p>0,05$).

Pacientes com resíduo pós-miccional (RPM) ≥ 200 ml tiveram valores mais elevados da relação colágeno/músculo liso na bexiga ($19,24 \pm 9,07\%$ vs. $15,04 \pm 5,96\%$; $p=0,036$).

A redução da complacência vesical foi um marcador de maior conteúdo de colágeno na bexiga (conteúdo de colágeno em pacientes com complacência ≤ 15 ml/cmH₂O = $19,75 \pm 8,03\%$ vs. $14,50 \pm 5,77$ em pacientes com complacência > 15 ml/cmH₂O; $p = 0,042$). A relação colágeno/músculo liso também foi maior em pacientes com complacência reduzida (ponto de corte $\geq 0,25$; $p=0,012$).

Demonstrou-se aumento da concentração de MDA e de redução da atividade das enzimas antioxidantes (catalase e SOD) em pacientes com aumento do resíduo urinário pós-miccional (≥ 50 ml) em comparação aos pacientes com resíduo < 50 ml (**Figuras 4a, 4b e 4c**):

- MDA: $270 \pm 197,06$ vs. $143,96 \pm 154,91$ pmol/mg; $p=0,045$,
- Catalase: $212,71 \pm 99,32$ vs. $344,61 \pm 154,01$ pmol/mg; $p=0,003$,
- SOD: $0,48 \pm 0,29$ vs. $0,97 \pm 0,67$ Usod/mg; $p=0,005$.

Pacientes com diagnóstico de obstrução infravesical grave (zonas V e VI do nomograma de Schäfer) tiveram demonstração de aumento da concentração do MDA na parede vesical ($242,74 \pm 220,20$ vs. $114,90 \pm 54,08$; $p=0,022$) (**Figura 5**). Contudo, a obstrução infravesical não foi fator preditor de aumento da deposição de colágeno na parede vesical. A **tabela 5** traz a análise dos marcadores do estresse oxidativo de acordo com parâmetros pré-operatórios (clínicos, ecográficos e urodinâmicos).

5. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que fatores clínicos, ecográficos e urodinâmicos podem auxiliar na predição do aumento do estresse oxidativo na parede vesical em homens com LUTS. A observação destes fatores pode ser importante do ponto de vista clínico para identificar pacientes com maior risco de deterioração da função vesical.

A hiperplasia benigna da próstata e o câncer de próstata frequentemente coexistem e têm incidência aumentada na população masculina idosa (62), sendo implicados com a ocorrência de sintomas urinários nesta população. Rule *et al.* (63) conduziram um estudo longitudinal com objetivo de avaliar a história natural da disfunção vesical em homens com HPB/LUTS. Uma amostra aleatória de 529 homens, com idades entre 40 e 79 anos, foi acompanhada com avaliação ecográfica do resíduo urinário pós-miccional (RPM) e volume urinado a cada 2 anos por um período de até 12 anos (média de 5 avaliações neste período). A média anual de alteração do RPM foi de +2,2% ($p=0,03$) e do volume urinado foi de -2,1% ($p=0,0001$). Houve uma variabilidade considerável nas curvas do RPM (percentil 25 = -11%; percentil 75 = 18%). Um rápido aumento do RPM (> percentil 80) se correlacionou a um escore de sintomas (IPSS) superior a 7 pontos (odds ratio ajustado para a idade = 1,6; IC 95% = 1,0 a 2,5). A variabilidade das curvas de volume urinado foi menor (percentil 25 = -8,0%; percentil 75 = 3,1%). A redução significativa do volume urinado (< percentil 20) foi mais comum em homens com idades entre 70 e 79 anos quando comparados a homens com idades entre 40 e 49 anos (OR 3,9; IC 95% 2,1 a 7,2) e em homens com um RPM maior que 50 ml (OR 2,1; IC 95% 1,2 a 3,6). Os achados deste estudo sugerem a existência de disfunção vesical progressiva e relacionada ao processo de envelhecimento. O RPM inicial elevado foi preditor da redução do volume urinado, o que seria consistente com a hipótese de que a obstrução infravesical poderia contribuir para o desenvolvimento de hipocontratilidade detrusora (41).

O presente estudo prospectivo mostrou que o resíduo urinário pós-miccional superior ou igual a 50 ml esteve associado ao aumento do estresse oxidativo na parede vesical, segundo os três métodos utilizados (MDA, catalase e SOD).

A origem da hipocontratilidade detrusora na população masculina permanece controversa. Há um limitado número de estudos prospectivos avaliando este desfecho específico (30-32, 34). Sabe-se que o diagnóstico de hipocontratilidade detrusora é fator de risco para falha do tratamento cirúrgico da HPB (30). O diagnóstico urodinâmico de obstrução infravesical e a gravidade dos sintomas urinários foram fatores associados ao maior risco de deposição de colágeno na parede vesical, que tem sido implicada como fator de risco para ocorrência de deterioração da função contrátil da bexiga (18). Mirone *et al.* (21) demonstraram que a obstrução infravesical poderia estar associada a danos estruturais crônicos na parede vesical. Neste estudo, fragmentos de músculo liso vesical foram obtidos de 36 homens com HPB/LUTS (grupo RTU-P) e de 28 pacientes com diagnóstico de câncer de bexiga não-músculo invasivo (Ta) (grupo controle: ressecção transuretral de bexiga – RTU-B). Todos os pacientes realizaram estudo urodinâmico no pré-operatório, que confirmou obstrução infravesical nos pacientes do grupo RTU-P e ausência de obstrução infravesical no grupo RTU-B. As biópsias profundas foram obtidas das paredes vesicais laterais e encaminhadas para análise histomorfométrica. O conteúdo de colágeno na parede vesical foi maior em pacientes com HPB comparados ao grupo controle (48% versus 17%, respectivamente; $p < 0,001$). O conteúdo médio de colágeno no detrusor também foi significativamente maior no subgrupo de pacientes com sintomas graves quando comparados àqueles com sintomas moderados (50,45 +/- 8,22% versus 43,09 +/- 7,05%, respectivamente). Neste interessante estudo caso-controle, demonstrou-se que o conteúdo de colágeno no detrusor se correlacionou à obstrução urodinâmica e à gravidade dos sintomas urinários. Tendo em vista que a deposição de colágeno representa uma alteração irreversível, estes achados poderiam ter implicação clínica, causando a persistência de LUTS em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da HPB (18). Entretanto, a obtenção das biópsias de bexiga através de ressector endoscópico (cautério) pode gerar alterações teciduais importantes nos fragmentos obtidos e representa uma limitação deste estudo.

O nosso estudo demonstrou que o aumento do conteúdo de colágeno na parede vesical esteve associado ao diagnóstico de diabetes. A identificação deste grupo específico de pacientes pode ser importante, tendo em vista a possibilidade de

disfunção vesical em longo prazo. A técnica de obtenção dos fragmentos de bexiga no nosso protocolo dispensou o uso de eletrocautério, com o objetivo de preservar a arquitetura tecidual muscular lisa, favorecendo a análise histomorfométrica empregada. A análise do estresse oxidativo demonstrou que os pacientes com sintomas urinários classificados como severos, segundo o questionário IPSS, tiveram aumento da concentração de MDA na parede vesical (risco aumentado de dano oxidativo).

Há evidências crescentes sobre a associação entre LUTS e síndrome metabólica em homens (64). Dibello *et al.* (65) compararam a prevalência de síndrome metabólica em homens com idade ≥ 50 anos, com e sem diagnóstico de HPB, a partir de um banco de dados do Reino Unido (UK Clinical Practice Research Datalink – CPRD). Dentre os homens com HPB, 26,5% ($n = 85.103$) tinham diagnóstico de síndrome metabólica, comparados com 20,9% sem HPB (grupo controle; $n = 85.103$) (diferença absoluta de 5,6%; $p < 0,001$). A presença de sintomas clínicos de HPB esteve associada a um risco de 37% de síndrome metabólica (em comparação com controles sem HPB) (65). *O nosso estudo não avaliou sistematicamente a circunferência abdominal da população-alvo. Contudo, foram registrados os dados de altura e peso dos pacientes, que permitiram o cálculo do IMC. O diagnóstico de obesidade ($IMC \geq 30$) se associou com redução da atividade das enzimas antioxidantes catalase e SOD na parede vesical, o que indica maior potencial de dano oxidativo em pacientes obesos.*

Manieri *et al.* (51) demonstraram uma correlação estatisticamente significativa entre a espessura total da parede vesical e os parâmetros do estudo fluxo-pressão (urodinâmica). Um ponto de corte de 5 mm na parede vesical anterior (domo da bexiga) com 150 ml de enchimento da bexiga (por cateterismo) pôde diferenciar pacientes com ou sem obstrução infravesical.

No presente estudo, a espessura média da parede vesical foi de $3,99 \pm 1,39$ mm. Este achado pode estar relacionado aos critérios de inclusão, pois somente foram incluídos pacientes com queixa de LUTS e volumes prostáticos superiores a 40cm^3 , que representam população com maior risco de progressão de sintomas (66) e de obstrução infravesical.

Chia *et al.* (67) avaliaram 200 pacientes com estudo urodinâmico e ecografia transabdominal, e verificaram que a protrusão intravesical do lobo prostático mediano (IPP) se correlacionou bem com a obstrução infravesical, tendo um valor preditivo positivo de 94% e um valor preditivo negativo de 79%. Keqin *et al.* (68) demonstraram que a IPP apresentou correlação positiva com o volume prostático, hiperatividade detrusora, complacência vesical, pressão detrusora no fluxo máximo, índice de obstrução infravesical e resíduo pós-miccional. A IPP também parecer ser um preditor de sucesso da retirada de cateter vesical após uma retenção urinária aguda (69, 70). No nosso protocolo de estudo, 17 (44,7%) tiveram diagnóstico ecográfico de protrusão intravesical do lobo prostático mediano. A IPP (≥ 9 mm) esteve associada ao diagnóstico de obstrução infravesical ($p = 0,04$), com sensibilidade de 58,62% e especificidade de 100%.

A etiologia dos sintomas urinários de armazenamento e da hiperatividade detrusora ainda não está completamente esclarecida. O processo de envelhecimento da bexiga, distúrbios neurológicos e a ocorrência de obstrução infravesical são condições que poderiam estar associadas à origem da hiperatividade detrusora na população masculina (4, 43, 45). Bruschini *et al.* (71) relataram a incidência de incontinência urinária (IU) como consequência da disfunção vesical em 125 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da HPB (Grupo 1 / RTU-P = 81 pacientes; Grupo 2 / prostatectomia aberta = 44 pacientes). Um terceiro grupo de 21 pacientes com incontinência urinária pós-prostatectomia radical foi utilizado para comparações. Disfunção vesical foi definida como HD ou redução da complacência vesical. A deficiência esfinteriana foi a causa mais comum de IU nos três grupos. Entretanto, disfunção vesical foi observada em 59,3%, 56,8% e 57,1% dos pacientes submetidos à RTU-P, prostatectomia aberta e prostatectomia radical, respectivamente. A idade mediana foi de 69 e 75 anos para pacientes com e sem disfunção vesical, respectivamente. A disfunção vesical representou a causa isolada da IU em aproximadamente 25% dos pacientes. As chances de disfunção vesical aumentaram

5,3% a cada ano adicionado à idade do paciente. Pacientes com mais de 70 anos de idade tiveram duas vezes mais chances de desenvolver IU no pós-operatório.

É importante ressaltar que o presente estudo não demonstrou associação estatisticamente significativa entre idade e aumento do estresse oxidativo ou aumento do conteúdo de colágeno na parede vesical. Estes resultados podem estar relacionados à exclusão de pacientes com idade inferior a 50 anos no protocolo de pesquisa.

O conhecimento atual sobre a história natural da uropatia obstrutiva, especialmente em termos de disfunção da bexiga, é principalmente baseado em estudos experimentais. Metcalfe *et al.* (72) investigaram as alterações urodinâmicas, bem como dados histológicos durante um período prolongado de obstrução infravesical parcial em modelo animal. Este estudo mostrou que a obstrução infravesical crônica promove resposta inflamatória inicialmente. Um segundo estágio seria relacionado à hipertrofia do músculo liso e aumento da espessura da parede da bexiga. A substituição gradual do músculo liso por fibrose, a redução da complacência vesical e a falência contrátil da bexiga (hipocontratilidade detrusora) representariam o estágio final. No presente estudo, demonstramos que o RPM aumentado (≥ 200 ml) e a redução da complacência vesical (≤ 15 ml / cmH₂O) foram fatores associados ao maior conteúdo de colágeno na bexiga. Muito provavelmente, esses achados podem preceder a descompensação da contratilidade da bexiga e têm importância na prática clínica.

As principais limitações do nosso estudo estão relacionadas ao número restrito de pacientes que foram incluídos e à ausência de acompanhamento no período pós-operatório, o que impossibilitou a obtenção de dados sobre a melhora (ou não) dos sintomas urinários após a cirurgia prostática. Atualmente, com a advento dos inibidores da 5-alfa-redutase (5ARI), a indicação de tratamento cirúrgico da HPB teve redução significativa na prática urológica (73). Os 5ARIs inibem a produção de diidrotestosterona (DHT), provocando redução do volume prostático e dos níveis do antígeno prostático específico (PSA) (74). Ensaios clínicos randomizados demonstraram que esta classe de medicamentos pode alterar a história natural da HPB, reduzindo as taxas de retenção urinária aguda e necessidade de cirurgia

desobstrutiva em longo prazo (75, 76). A maior parte da população do presente estudo (89,5%) teve indicação cirúrgica pelo diagnóstico de adenocarcinoma prostático. Contudo, todos os pacientes incluídos apresentavam doença restrita ao órgão e fatores clínicos sugestivos de HPB coexistente (volume prostático superior a 40 cm³, idade superior ou igual a 50 anos e sintomas urinários de esvaziamento). Estima-se que praticamente todos homens irão desenvolver HPB histologicamente demonstrada aos 80 anos de idade, mas o grau de aumento prostático decorrente da hiperplasia é altamente variável (77). A prevalência de obstrução infravesical vesical foi de 76,3% na população do presente estudo.

6. CONCLUSÕES

DM2 e parâmetros urodinâmicos, incluindo resíduo pós-miccional elevado e complacência vesical reduzida, estiveram associados ao aumento do conteúdo de colágeno na parede da bexiga de homens com LUTS.

Aumento do estresse oxidativo na parede vesical foi associado aos parâmetros clínicos (gravidade dos LUTS e obesidade), ultrassonográficos (espessura da parede vesical ≥ 3 mm, volume prostático ≥ 80 cm³) e urodinâmicos (gravidade da obstrução infravesical, resíduo pós-miccional ≥ 50 ml).

A protrusão intravesical do lobo mediano prostático (IPP ≥ 9 mm) foi fator preditivo de obstrução infravesical.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ*. 1994;308(6934):929-30.
2. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015;67(6):1099-109.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
4. de la Rosette JJ, Witjes WP, Schäfer W, Abrams P, Donovan JL, Peters TJ, et al. Relationships between lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: results from the ICS-"BPH" study. *Neurourol Urodyn*. 1998;17(2):99-108.
5. Chapple CR. Lower urinary tract symptoms revisited. *Eur Urol*. 2009;56(1):21-3.
6. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol*. 2002;42(4):323-8.
7. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int*. 2009;104(3):352-60.
8. Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Feneley RC. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol*. 1979;121(5):640-2.
9. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU Int*. 2004;93(6):745-50.
10. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(1):116-26.
11. Gosling JA, Dixon JS. Structure of trabeculated detrusor smooth muscle in cases of prostatic hypertrophy. *Urol Int*. 1980;35(5):351-5.
12. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 1):351-8.
13. Monson FC, Sun L, Wein AJ, Levin RM. Hyperplasia in the rabbit bladder urothelium following partial outlet obstruction. Autoradiographic evidence. *Mol Cell Biochem*. 1995;152(2):167-73.
14. Levin RM, Haugaard N, Levin SS, Buttyan R, Chen MW, Monson FC, et al. Bladder function in experimental outlet obstruction: pharmacologic responses to alterations in innervation, energetics, calcium mobilization, and genetics. *Adv Exp Med Biol*. 1995;385:7-19; discussion 75-9.
15. Lin VK, McConnell JD. Effects of obstruction on bladder contractile proteins. *Prog Clin Biol Res*. 1994;386:263-9.
16. Cher ML, Abernathy BB, McConnell JD, Zimmern PE, Lin VK. Smooth-muscle myosin heavy-chain isoform expression in bladder-outlet obstruction. *World J Urol*. 1996;14(5):295-300.
17. Mannikarottu AS, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, Disanto ME. Regional alterations in the expression of smooth muscle myosin isoforms in response to partial bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2005;173(1):302-8.
18. Christ GJ, Liebert M. Proceedings of the Baltimore smooth muscle meeting: identifying research frontiers and priorities for the lower urinary tract. *J Urol*. 2005;173(4):1406-9.

19. Gosling JA, Kung LS, Dixon JS, Horan P, Whitbeck C, Levin RM. Correlation between the structure and function of the rabbit urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol.* 2000;163(4):1349-56.
20. Ewalt DH, Howard PS, Blyth B, Snyder HM, Duckett JW, Levin RM, et al. Is lamina propria matrix responsible for normal bladder compliance? *J Urol.* 1992;148(2 Pt 2):544-9.
21. Mirone V, Imbimbo C, Sessa G, Palmieri A, Longo N, Granata AM, et al. Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1386-9.
22. Holm NR, Horn T, Smedts F, Nordling J, de la Rossette J. Does ultrastructural morphology of human detrusor smooth muscle cells characterize acute urinary retention? *J Urol.* 2002;167(4):1705-9.
23. Steers WD, Ciambotti J, Erdman S, de Groat WC. Morphological plasticity in efferent pathways to the urinary bladder of the rat following urethral obstruction. *J Neurosci.* 1990;10(6):1943-51.
24. Clemow DB, McCarty R, Steers WD, Tuttle JB. Efferent and afferent neuronal hypertrophy associated with micturition pathways in spontaneously hypertensive rats. *Neurourol Urodyn.* 1997;16(4):293-303.
25. Chai TC, Andersson KE, Tuttle JB, Steers WD. Altered neural control of micturition in the aged F344 rat. *Urol Res.* 2000;28(5):348-54.
26. Nordling J. The aging bladder--a significant but underestimated role in the development of lower urinary tract symptoms. *Exp Gerontol.* 2002;37(8-9):991-9.
27. Tarcan T, Azadzo KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *Br J Urol.* 1998;82 Suppl 1:26-33.
28. Azadzo KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit. *J Urol.* 1999;161(5):1626-35.
29. Azadzo KM, Chen BG, Radisavljevic ZM, Siroky MB. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J Urol.* 2011;186(5):2115-22.
30. Azadzo KM, Yalla SV, Siroky MB. Human bladder smooth muscle cell damage in disturbed oxygen tension. *Urology.* 2011;78(4):967.e9-15.
31. Ghafar MA, Shabsigh A, Chichester P, Anastasiadis AG, Borow A, Levin RM, et al. Effects of chronic partial outlet obstruction on blood flow and oxygenation of the rat bladder. *J Urol.* 2002;167(3):1508-12.
32. Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Neuwirt H, Leunhartsberger N, et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. *BJU Int.* 2007;99(4):831-5.
33. Malone L, Schuler C, Leggett RE, Levin RM. The effect of in vitro oxidative stress on the female rabbit bladder contractile response and antioxidant levels. *ISRN Urol.* 2013;2013:639685.
34. Malone L, Schuler C, Leggett RE, Levin RM. Effect of estrogen and ovariectomy on response of the female rabbit urinary bladder to two forms of in vitro oxidative stress. *Int Urogynecol J.* 2014;25(6):791-8.
35. Azadzo KM, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative stress and neurodegeneration in the ischemic overactive bladder. *J Urol.* 2007;178(2):710-5.
36. Kim JI, Choi SI, Kim NH, Jin JK, Choi EK, Carp RI, et al. Oxidative stress and neurodegeneration in prion diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;928:182-6.
37. Goi Y, Tomiyama Y, Maruyama I, Tatemichi S, Maruyama K, Kobayashi M, et al. Silodosin, an $\alpha(1A)$ -Adrenoceptor Antagonist, May Ameliorate Ischemia-Induced Bladder Denervation and Detrusor Dysfunction by Improving Bladder Blood Flow. *Pharmacology.* 2016;97(3-4):161-70.
38. Nomiya M, Yamaguchi O, Andersson KE, Sagawa K, Aikawa K, Shishido K, et al. The effect of atherosclerosis-induced chronic bladder ischemia on bladder function in the rat. *Neurourol Urodyn.* 2012;31(1):195-200.

39. Conti M, Morand PC, Levillain P, Lemonnier A. Improved fluorometric determination of malonaldehyde. *Clin Chem*. 1991;37(7):1273-5.
40. Jo C, Ahn DU. Fluorometric analysis of 2-thiobarbituric acid reactive substances in turkey. *Poult Sci*. 1998;77(3):475-80.
41. Wasowicz W, Nève J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem*. 1993;39(12):2522-6.
42. Da Costa LA, Badawi A, El-Sohehy A. Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Ann Nutr Metab*. 2012;60 Suppl 3:27-36.
43. Erdem E, Leggett R, Dicks B, Kogan BA, Levin RM. Effect of bladder ischaemia/reperfusion on superoxide dismutase activity and contraction. *BJU Int*. 2005;96(1):169-74.
44. Callaghan CM, Schuler C, Leggett RE, Levin RM. Effect of severity and duration of bladder outlet obstruction on catalase and superoxide dismutase activity. *Int J Urol*. 2013;20(11):1130-5.
45. Yuan X, Wu S, Lin T, He D, Li X, Liu S, et al. Role of nitric oxide synthase in bladder pathologic remodeling and dysfunction resulting from partial outlet obstruction. *Urology*. 2011;77(4):1008.e1-8.
46. Rodrigues Netto N, de Lima ML, de Andrade EF, Apuzzo F, da Silva MB, Davidzon IM, et al. Latin American study on patient acceptance of the International Prostate Symptom Score (IPSS) in the evaluation of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997;49(1):46-9.
47. Acquadro C, Kopp Z, Coyne KS, Corcos J, Tubaro A, Choo MS, et al. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. *Urology*. 2006;67(3):536-40.
48. Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2002;14(4):245-50.
49. Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non-invasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(4):634-9.
50. Oelke M, Höfner K, Jonas U, Ubbink D, de la Rosette J, Wijkstra H. Ultrasound measurement of detrusor wall thickness in healthy adults. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(4):308-17; discussion 18.
51. Manieri C, Carter SS, Romano G, Trucchi A, Valenti M, Tubaro A. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J Urol*. 1998;159(3):761-5.
52. Yuen JS, Ngip JT, Cheng CW, Foo KT. Effects of bladder volume on transabdominal ultrasound measurements of intravesical prostatic protrusion and volume. *Int J Urol*. 2002;9(4):225-9.
53. Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(3):261-74.
54. Boveris A, Llesuy SF, Fraga CG. Increased liver chemiluminescence in tumor-bearing mice. *J Free Radic Biol Med*. 1985;1(2):131-8.
55. Schleicher E, Wieland OH. Evaluation of the Bradford method for protein determination in body fluids. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1978;16(9):533-4.
56. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978;52:302-10.
57. Maklund S. **Handbook of Methods for Oxygen radical**

Research.: Boca Raton: CRC Press; 1985

58. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105:121-6.
59. Montes GS, Junqueira LC. The use of the Picrosirius-polarization method for the study of the biopathology of collagen. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86 Suppl 3:1-11.
60. Amenábar JM, Martins GB, Cherubini K, Figueiredo MA. Comparison between semi-automated segmentation and manual point-counting methods for quantitative analysis of histological sections. *J Oral Sci*. 2006;48(3):139-43.

61. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239-43.
62. Pagano F, Zattoni F, Vianello F, Piazza R, Capitanio G. Is there a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer? *Eur Urol*. 1991;20 Suppl 1:31-5.
63. Rule AD, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1317-21; discussion 21-2; author reply 22.
64. Rył A, Rotter I, Miazgowski T, Słojewski M, Dołęgowska B, Lubkowska A, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:94.
65. DiBello JR, Ioannou C, Rees J, Challacombe B, Maskell J, Choudhury N, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components among men with and without clinical benign prostatic hyperplasia: a large, cross-sectional, UK epidemiological study. *BJU Int*. 2016;117(5):801-8.
66. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, et al. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol*. 2006;175(4):1422-6; discussion 6-7.
67. Chia SJ, Heng CT, Chan SP, Foo KT. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2003;91(4):371-4.
68. Keqin Z, Zhishun X, Jing Z, Haixin W, Dongqing Z, Benkang S. Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement. *Urology*. 2007;70(6):1096-9.
69. Tan YH, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2339-41.
70. Mariappan P, Brown DJ, McNeill AS. Intravesical prostatic protrusion is better than prostate volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. *J Urol*. 2007;178(2):573-7; discussion 7.
71. Bruschini H, Simonetti R, Antunes AA, Srougi M. Urinary incontinence following surgery for BPH: the role of aging on the incidence of bladder dysfunction. *Int Braz J Urol*. 2011;37(3):380-6; discussion 7.
72. Metcalfe PD, Wang J, Jiao H, Huang Y, Hori K, Moore RB, et al. Bladder outlet obstruction: progression from inflammation to fibrosis. *BJU Int*. 2010;106(11):1686-94.
73. McVary KT. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia progression. *Curr Urol Rep*. 2002;3(4):269-75.
74. Helfand BT, Blackwell RH, McVary KT. Consequences of switching 5alpha-reductase inhibitors on prostate specific antigen velocity. *J Urol*. 2010;184(1):218-23.
75. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon CM, Kusek JW, 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.
76. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, 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.
77. Lepor H. Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the aging male population. *Rev Urol*. 2005;7 Suppl 7:S3-S11.
78. Kuo TL, Teo JS, Foo KT. The role of intravesical prostatic protrusion (IPP) in the evaluation and treatment of bladder outlet obstruction (BOO). *Neurourol Urodyn*. 2016;35(4):535-7.

8. ANEXOS

Tabela 1. Dados clínicos e laboratoriais de homens com idade ≥ 50 anos com sintomas do trato urinário inferior e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica*

Dados clínicos	Média $\pm$ DP	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	66,36 $\pm$ 6,44	50	84
Peso (kg)	77,71 $\pm$ 8,07	62	100
Altura (cm)	172,51 $\pm$ 5,57	156	184
Índice de Massa Corpórea (IMC) Kg/m ²	26,36 $\pm$ 2,98	22,6	35,01
Glicose de jejum (mg/dl)	104,84 $\pm$ 33,73	75	262
Creatinina (mg/dl)	1,08 $\pm$ 0,22	0,66	1,7
Hemoglobina (g/dl)	14,92 $\pm$ 1,45	12,2	17,7

* n=38

DP = desvio padrão

Tabela 2. Escores dos questionários validos para avaliação de sintomas do trato urinário inferior de homens com idade $\geq$ 50 anos em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica*

Questionários validados	Média$\pm$DP	Mínimo	Máximo
IPSS	11,0526 $\pm$ 8,72	1	33
OABV8	7,6944 $\pm$ 8,44	0	32

* n = 38

DP = desvio padrão

IPSS = do inglês: *International Prostate Symptom Score*

OABV8 = do inglês: *Overactive Bladder-Validated 8-question Screener*

Tabela 3. Volume prostático e espessura total da parede vesical^γ aferidos por ecografia abdominal em homens com idade ≥ 50 anos, com sintomas do trato urinário inferior e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica

Ecografia	Média±DP	Mínimo	Máximo
Volume prostático (cm ³)*	77,7±20,63	40,60	141,50
Espessura da parede vesical (mm)*	3,99±1,39	2,35	7,30
IPP (cm) ^γ	1,54±0,64	0,9	3,19

* n = 38

γ n = 17

DP = desvio padrão

γ aferições padronizadas com 250 ml de enchimento vesical e transdutor de 7,5 Mhz

Tabela 4. Dados urodinâmicos de homens com idade ≥ 50 anos, com sintomas do trato urinário inferior e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica*

Urodinâmica	Média$\pm$DP	Mínimo	Máximo
Primeiro desejo miccional (ml)	195,62 $\pm$ 78,57	50	408
Forte desejo miccional (ml)	287,85 $\pm$ 93,9	85,7	440,3
Complacência vesical (ml/cmH ₂ O)	79,7 $\pm$ 171,92	8,01	886,25
Capacidade cistométrica (ml)	360,11 $\pm$ 82,05	129	519
Fluxo urinário máximo (Q _{max})	6,74 $\pm$ 3,83	0	19,6
Pressão detrusora no Q _{max} (cmH ₂ O)	75,89 $\pm$ 29,27	24	187,6
Volume residual pós-miccional (ml)	102,27 $\pm$ 120,09	0	511
Número de Abrams-Griffiths ^Ψ	63,59 $\pm$ 31,76	16	180,6
Índice de contratilidade vesical [¶]	108,64 $\pm$ 27,33	68,5	205,1

* n = 38

DP = desvio padrão

Q_{max} = fluxo máximo

Ψ Calculado pela fórmula: Pressão detrusora no Q_{max} – (2x Q_{max})

¶ Calculado pela fórmula: Pressão detrusora no Q_{max} + (5x Q_{max})

Tabela 5. Parâmetros pré-operatórios versus marcadores de estresse oxidativo (MDA, SOD, catalase) na parede vesical de homens com idade ≥ 50 anos com LUTS e submetidos à prostatectomia aberta*

Parâmetros pré-operatórios	Marcadores do estresse oxidativo (Média $\pm$ DP; p valor*)		
	Concentração do MDA (pró-oxidante) pmol/mg	Atividade da SOD (enzima antioxidante) Usod / mg	Atividade da catalase (enzima antioxidante) pmol/mg
Clínicos			
<u>Obesidade (IMC ≥ 30kg/m²)</u> Sim (n = 4) Não (n = 34)	216,41 $\pm$ 199,62 120,97 $\pm$ 101,70 p = 0,38	0,4 $\pm$ 0,19 0,76 $\pm$ 0,59 p = 0,05	170,88 $\pm$ 27,46 317,11 $\pm$ 268,98 p = 0,01
<u>Gravidade dos LUTS</u> IPSS ≥ 20 pontos (n = 6) IPSS <8 pontos (n = 14)	290,93 $\pm$ 237,87 111,93 $\pm$ 82,37 p = 0,031	0,69 $\pm$ 0,56 0,71 $\pm$ 0,95 p = 0,48	181,81 $\pm$ 48,59 327,06 $\pm$ 215,17 p = 0,68
<u>Sintomas de bexiga hiperativa</u> OAB-V8 ≥ 8 pontos (n = 14) OAB-V8 < 8 pontos (n = 24)	158,16 $\pm$ 133,98 217,88 $\pm$ 211,43 p = 0,33	0,62 $\pm$ 0,39 0,74 $\pm$ 0,63 p = 0,46	314,37 $\pm$ 354,72 281,83 $\pm$ 138,66 p = 0,74
Ecográficos			
<u>Espessura da parede vesical</u> ≥ 3 mm (n = 30) < 3 mm (n = 8)	342,03 $\pm$ 317,03 157,97 $\pm$ 107,47 p = 0,015	0,59 $\pm$ 0,35 0,69 $\pm$ 0,57 p = 0,53	262,15 $\pm$ 143,57 283,47 $\pm$ 125,18 p = 0,7
<u>Volume prostático</u> ≥ 80 cm ³ (n = 13) < 80 cm ³ (n = 25)	236,43 $\pm$ 217,75 130,33 $\pm$ 66,44 p = 0,048	0,54 $\pm$ 0,31 0,75 $\pm$ 0,61 p = 0,18	259,69 $\pm$ 102,19 269,70 $\pm$ 157,18 p = 0,81
<u>IPP</u> Sim (n = 17) Não (n = 21)	248,74 136,37 p = 0,064	0,51 $\pm$ 0,29 0,81 $\pm$ 0,65 p = 0,095	261,38 $\pm$ 125,29 270,27 $\pm$ 152,60 p = 0,84
Urodinâmicos			
<u>Sensibilidade vesical reduzida</u> Sim (n = 7) Não (n = 31)	202,90 $\pm$ 192,37 155,06 $\pm$ 106,91 p = 0,44	0,7 $\pm$ 0,4 0,67 $\pm$ 0,56 p = 0,85	205,66 $\pm$ 60,21 280,30 $\pm$ 148,67 p = 0,045
<u>Urgência</u> Sim (n = 13) Não (n = 25)	250,35 $\pm$ 245,70 166,14 $\pm$ 133,19 p = 0,28	0,62 $\pm$ 0,44 0,76 $\pm$ 0,68 p = 0,51	245,68 $\pm$ 130,89 304,03 $\pm$ 150,45 p = 0,25
<u>Hiperatividade detrusora</u> Sim (n = 11) No (n = 27)	198,57 $\pm$ 206,02 194,73 $\pm$ 175,64 p = 0,96	0,65 $\pm$ 0,43 0,73 $\pm$ 0,74 p = 0,73	262,84 $\pm$ 125,15 267,60 $\pm$ 146,64 p = 0,92

<u>Gravidade da obstrução infravesical de acordo com o nomograma de Schäfer</u> Zonas V e VI (n = 24) Zonas I-IV (n = 14)	242,74 ± 220,20 114,90 ± 54,08 p = 0,022	0,53 ± 0,29 0,78 ± 0,64 p = 0,12	227,75 ± 65,1 288,89 ± 159,75 p = 0,13
<u>Hipocontratilidade detrusora</u> Sim (ICV < 100) (n = 17) Não (ICV ≥ 100) (n = 21)	222,90 ± 241,21 171,83 ± 107,60 p = 0,44	0,55 ± 0,36 0,77 ± 0,63 p = 0,19	237,39 ± 120,64 290,66 ± 151,38 p = 0,24
<u>Resíduo urinário pós-miccional</u> ≥ 50 ml (n = 22) < 50 ml (n = 16)	270 ± 197,06 143,96 ± 154,91 p = 0,045	0,48 ± 0,29 0,97 ± 0,67 p = 0,005	212,71 ± 99,32 344,61 ± 154,01 p = 0,003

MDA = malondialdeído

SOD = superóxido dismutase

LUTS = sintomas do trato urinário inferior

DP = desvio padrão

IMC = Índice de massa corpórea

IPSS = Escore internacional de sintomas prostáticos

OAB-V8 = Overactive Bladder-Validated 8-question Screener Questionnaire

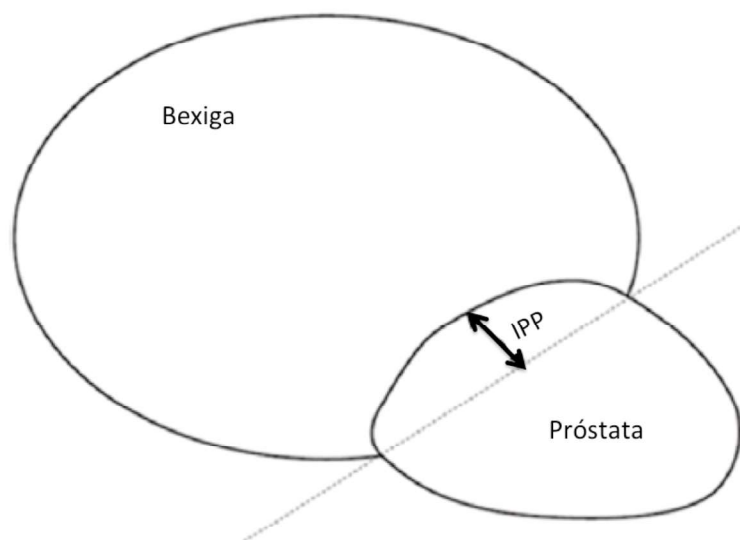
IPP = Protrusão intravesical do lobo prostático mediano

ICV = Índice de contratilidade vesical

* n = 38

¥ = Teste T de Student

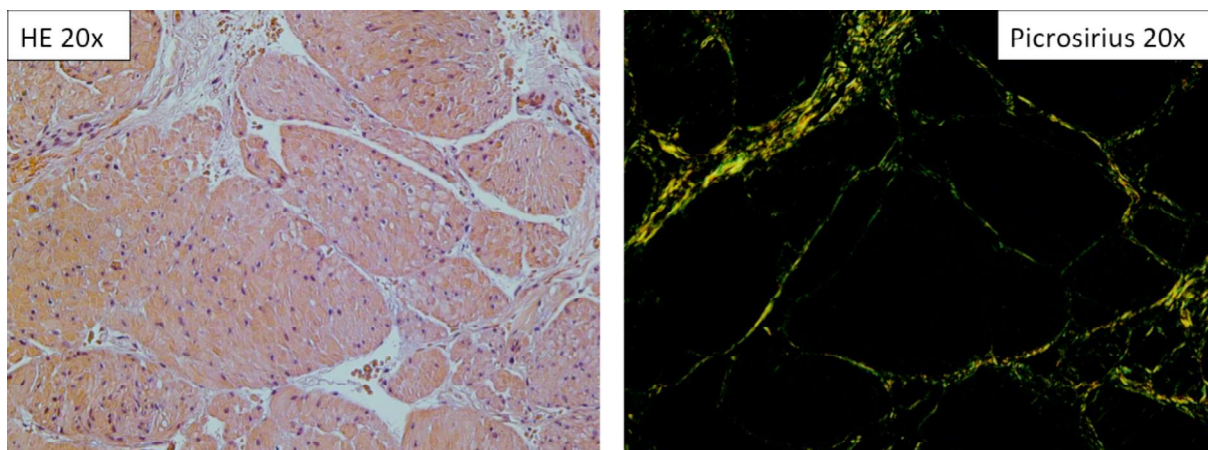
Figura 1. Ilustração demonstrando a técnica para aferição da protrusão intravesical do lobo prostático mediano*



IPP = "Intravesical Prostatic Protrusion"

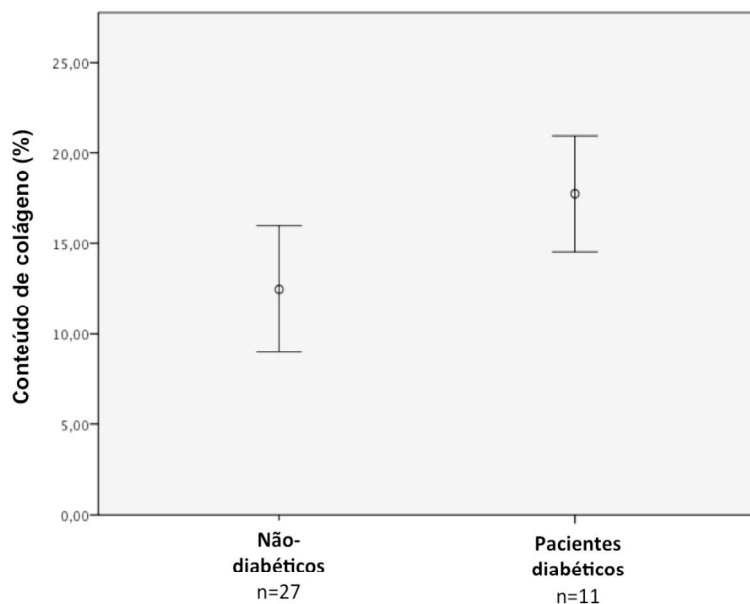
* Ilustração adaptada de Kuo et al. (78)

Figura 2. Cortes histológicos de microscopia óptica com aumento de 20x, corados com Hematoxilina-Eosina (HE) versus Picrosirius Red^ρ em homens com idade ≥ 50 anos, com sintomas do trato urinário inferior e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica



^ρ Técnica utilizada para aferição do conteúdo de colágeno na parede vesical (lâminas obtidas do paciente n. 38 para fins de ilustração)

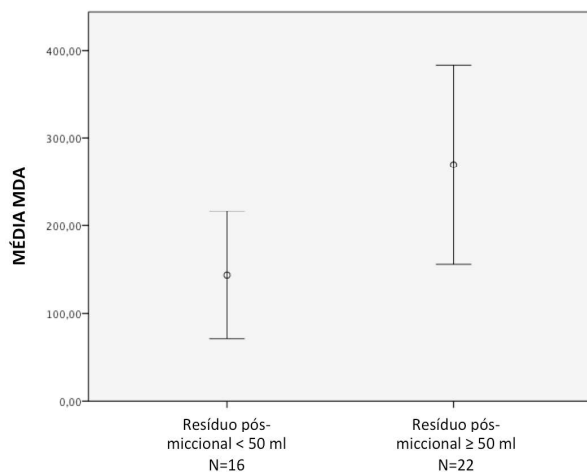
Figura 3. Conteúdo de colágeno na parede vesical de homens com idade ≥ 50 anos, com sintomas do trato urinário inferior e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica, estratificados pela presença ou não de diabetes mellitus*



* n = 38

Gráfico de barras com médias e intervalo de confiança de 95%. P = 0,024

Figura 4a. Concentração do malondialdeído na parede vesical de homens com idade ≥ 50 anos, com sintomas do trato urinário inferior e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica, estratificados pela presença ou não de resíduo pós-miccional elevado*

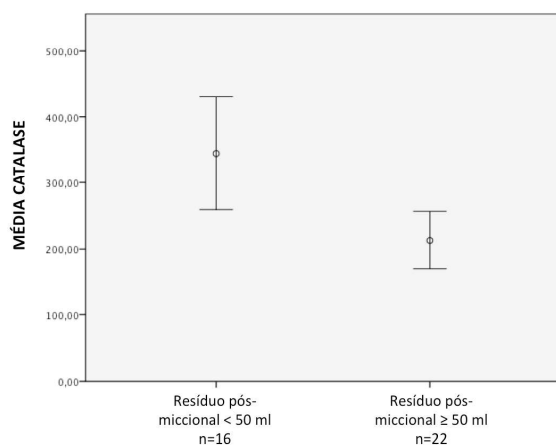


* n = 38

Gráfico de barras com médias e intervalo de confiança de 95%. P = 0,045

MDA = malondialdeído

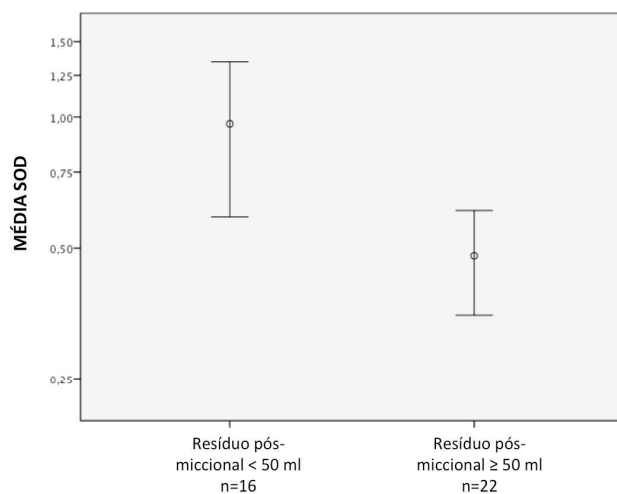
Figura 4b. Atividade da enzima antioxidante catalase na parede vesical de homens com idade ≥ 50 anos, com sintomas do trato urinário inferior e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica, estratificados pela presença ou não de resíduo pós-miccional elevado*



* n = 38

Gráfico de barras com médias e intervalo de confiança de 95%. P = 0,003

Figura 4c. Atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase na parede vesical de homens com idade ≥ 50 anos, com sintomas do trato urinário inferior e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica, estratificados pela presença ou não de resíduo pós-miccional elevado*



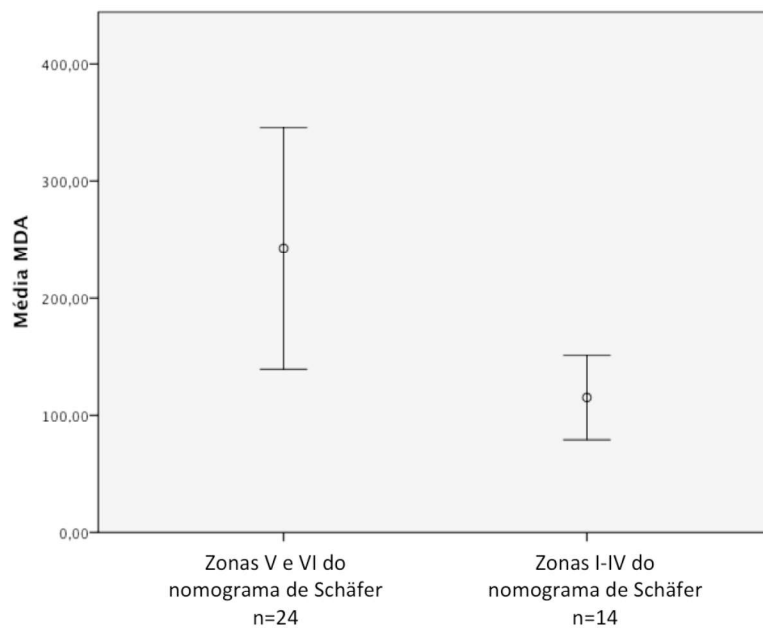
* n = 38

Gráfico de barras com médias e intervalo de confiança de 95% (proporção logarítmica no eixo Y).

P = 0,005

SOD = superóxido dismutase

Figura 5. Concentração do malondialdeído na parede vesical de homens com idade ≥ 50 anos, com sintomas do trato urinário inferior e em pré-operatório de prostatectomia suprapúbica, estratificados pela presença ou não de obstrução infravesical nas zonas V e VI do nomograma de Schäfer*



* n = 38

Gráfico de barras com médias e intervalo de confiança de 95%. $P < 0,022$

MDA = malondialdeído