Octavio Meneghelli Galvão Gonçalves

Estudo comparativo entre microesferas de 100-300 μm e 300-500 μm utilizadas na embolização das artérias prostáticas para o tratamento dos sintomas urinários decorrentes da hiperplasia prostática benigna

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco César Carnevale

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gonçalves, Octavio Meneghelli Galvão

Estudo comparativo entre microesferas de 100-300 μm e 500 μm utilizadas na embolização das artérias prostáticas para o tratamento da hiperplasia prostática benigna / Octavio Meneghelli Galvão Gonçalves -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientador: Francisco César Carnevale.

Descritores: 1.Microesferas 2.Embolização terapêutica/métodos 3.Hiperplasia prostática benigna 4.Sintomas do trato urinário inferior/terapia 5.Resultado do tratamento 6.Radiologia intervencionista

USP/FM/DBD-276/17

DEDICATÓRIA

Primeiramente, à Deus, por sempre me guiar pelos melhores caminhos e me proteger em todos os momentos.

À minha amada esposa, Helena, que o tempo todo ao meu lado, incondicionalmente, nos momentos mais difíceis, sempre me faz acreditar que chegaria ao final desta difícil e gratificante etapa. Companheira inseparável, exemplo de compreensão e que, recentemente, nos trouxe a pequena Maria, nossa filha - alegria e razão de nosso viver.

Aos meus pais, Dermival e Verônica, meu profundo apreço por todo apoio, carinho e dedicação durante toda a minha vida. Seus princípios formaram meu caráter, que hoje norteiam minha vida. Meu reconhecimento e eterna gratidão.

Ao meu querido irmão Augusto, exemplo de conduta profissional, que na sua sabedoria silenciosa me protege.

À minha irmã querida, Aline, pelo imenso carinho, cumplicidade e amizade. Fonte de muitos momentos de alegria e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco César Carnevale, amigo, orientador, por ter dado a oportunidade de me aventurar na vida acadêmica. Agradeço pela confiança, perseverança, ensinamentos e entusiasmo. Agradeço também pelo brilhantismo e pioneirismo deste trabalho e por ter me dado a oportunidade de participar. Minha eterna gratidão e respeito.

Ao amigo Prof. Dr. Joaquim Maurício Leal Filho, presente em todas as etapas deste projeto. Minha eterna gratidão pelos seus conselhos, ideias e orientações no desenvolvimento desta pesquisa.

Aos professores Dr. Airton Mota; Dr. Fratezi, Dr. Osvaldo; Dr. Charles; Dr. Breno; Dra Aline e Dr. Alberto Antunes, pelos ensinamentos durante e após a residência médica.

À enfermeira Vanessa Cristina Rodrigues, pela atenção e dedicação junto aos pacientes deste estudo.

À equipe do Ambulatório de Urologia, em especial ao Grupo de Hiperplasia Prostática Benigna, pela dedicação, competência, profissionalismo e espírito científico no tratamento dos pacientes portadores de HPB.

Aos meus colegas e amigos, Rafael Noronha, Rafael Gomide, Edgar Bortolini, Carlos Motta, André Assis e Daniel Kanaan, fontes de inspiração na busca incessante pelo conhecimento.

À Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Radiologia, por ter acreditado neste projeto.

À amiga Lia Neta, secretária da Pós-Graduação do InRad, pelo exímio profissionalismo, dedicação e atenção aos alunos.

Aos demais Mestres, amigos e colegas de jornada das instituições e hospitais pelos quais passei. Agradeço pelos ensinamentos apreendidos.

Às equipes de enfermagem, técnicos de radiologia e outros profissionais envolvidos no tratamento dos portadores de HPB, pelo profissionalismo e dedicação.

Aos meus sogros e cunhados, Roberto, Martha, Eduardo, Thama, João, Elisa e Ricardo, pelo carinho, amizade e acolhimento, participando das grandes decisões de minha vida.

Aos pacientes e seus familiares, todos envolvidos neste estudo, sem os quais esta tese não poderia ser realizada. Meu respeito e eterna gratidão.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos, de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Michaelis. Guia prático da nova ortografia: saiba o que mudou da ortografia brasileira. Elaborado por Douglas Tufano. São Paulo: Melhoramentos; 2008.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de Tabelas	
Lista de Gráficos	
Lista de Figuras	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia e etiologia da HPB.....	2
1.2 História natural e manifestações clínicas da HPB.....	3
1.3 Métodos de avaliação diagnóstica da HPB.....	3
1.4 Tratamento clínico e cirúrgico da HPB.....	4
1.5 Tratamento minimamente invasivo da HPB.....	5
1.6 Embolização das artérias prostáticas.....	6
1.7 Escolha do Agente embolizante.....	9
2 OBJETIVOS.....	12
3 MÉTODOS.....	14
3.1 Desenho do estudo.....	15
3.2 Local e época.....	15
3.3 Seleção dos pacientes.....	15
3.4 Protocolo Técnico da EAP.....	16
3.5 Variáveis analisadas.....	19
3.5.1 Tempo de procedimento, fluoroscopia e volume de contraste e microesferas.....	19
3.5.2 Protocolo de acompanhamento imediato após a intervenção.....	19
3.5.3 Protocolo de seguimento após EAP.....	20
3.5.4 Segurança.....	21
3.5.4.1 Critérios de Graduação dos Eventos Adversos e Complicações....	21
3.5.5 Variáveis para avaliar a eficácia.....	21
3.5.5.1 IPSS (International Prostate Symptom Score).....	21
3.5.5.2 <i>Quality of Life index .oL</i>).....	21

3.5.5.3 Antígeno prostático benigno (PSA).....	22
3.5.5.4 Protocolo técnico da RM.....	22
3.5.5.5 Protocolo técnico para o estudo urodinâmico.....	24
3.5.6 Critérios para interrupção do estudo.....	24
3.6 Definições.....	24
3.7 Análise estatística.....	25
3.8 Recursos financeiros.....	25
4 RESULTADOS.....	26
4.1 Viabilidade e características das embolizações.....	27
4.2 Segurança e Eventos Adversos.....	28
4.3 Seguimento precoce e tardio após a EAP.....	29
4.3.1 Evolução do IPSS, após a EAP.....	31
4.3.2 Evolução da QoL, após a EAP.....	32
4.3.3 Evolução da PSA após EAP.....	33
4.3.4 Avaliação do jato urinário, após a EAP.....	33
4.3.5 Avaliação por RM do volume prostático, após a EAP.....	34
5 DISCUSSÃO.....	36
5.1 Viabilidade técnica.....	38
5.1.1 Agente Embolizante.....	39
5.2 Segurança e complicações da EAP	39
5.3 Eficácia da EAP.....	42
5.3.1 PSA.....	42
5.3.2 Volume prostático (avaliação pela RM).....	43
5.3.3 IPSS.....	44
5.3.4 QoL.....	45
5.3.5 Qmax.....	46
5.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
6 CONCLUSÕES.....	48

7 ANEXOS.....	50
ANEXO A. Aprovação do protocolo de pesquisa pela Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa – CAPPESQ da Diretoria clínica do HC-FMUSP.....	51
ANEXO B. Termo de Consentimento livre e esclarecido.....	53
ANEXO C. Escore Internacional de sintomas prostáticos (IPSS- Internacional Prostatic Symptom Score) e <i>Quality of Life</i> (QoL).....	57
8 REFERÊNCIAS.....	58
APÊNDICES	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUA	<i>American Urological Association</i> (Associação Americana de Urologia)
AVI	Artéria vesical inferior
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cm ³	Centímetro cúbico
DP	Desvio-Padrão
DSA	Digital subtraction angiography (Angiografia com subtração digital)
EAP	Embolização das Artérias Prostáticas
EAU	Embolização das Artérias Uterinas
Fr	<i>French</i>
g	Grama
h	Hora
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
InRad	Instituto de Radiologia
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
IRA	Insuficiência renal aguda
ITU	Infecção do trato urinário
kg	Quilograma
mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
mL	Mililitro
mL/s	Mililitro por segundo
µm	Micrómetro
mm ³	Milímetro cúbico
n	Número de pacientes
ng/dL	Nanograma por decilitro
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
P	<i>p</i> -valor
Pdet	pressão detrusora

PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i> (antígeno prostático específico)
PVA	<i>Polyvinyl alcohol</i>
PVR	<i>Post-void residual</i> (Resíduo urinário pós miccional)
Qmax	Fluxo urinário máximo
QoL	<i>Quality of Life index</i>
RM	Ressonância magnética
RNI	Relação normatizada internacional
RTU	Ressecção transuretral da próstata
RUA	Retenção urinária aguda
s	Segundo
LUTS	<i>Lower urinary tract symptoms</i> (Sintomas do trato urinário inferior)
UDN	Urodinâmica
US	Ultrassonografia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos pré EAP por grupo.....	27
Tabela 2 – Características do procedimento (EAP) por grupo.....	28
Tabela 3 – Eventos adversos menos comuns (EAP).....	29
Tabela 4 – Resultados clínicos, imaginológicos e urodinâmicos em 3 e 12 meses de acompanhamento.....	30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Evolução dos sintomas dos pacientes, segundo a média do escore IPSS, após o tratamento pela EAP.....	31
Gráfico 2 – Evolução da qualidade de vida dos pacientes, segundo a média do índice QoL, após o tratamento pela EAP.....	32
Gráfico 3 – Evolução do PSA após EAP.....	33
Gráfico 4 – Evolução do jato urinário, avaliado pela média do Qmax, após o tratamento pela EAP.....	34
Gráfico 5 – Evolução do volume prostático, avaliado pelo seu valor médio na RM, após o tratamento pela EAP.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Arteriografia com subtração digital das artérias prostáticas à esquerda pré e após EAP.....	18
Figura 2 – Protocolo de seguimento após a EAP.....	20
Figura 3 – Exame de RM pré EAP.....	23

RESUMO

Gonçalves OMG. *Estudo comparativo entre microesferas de 100-300 µm e 300-500 µm utilizadas na embolização das artérias prostáticas para o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior decorrentes da hiperplasia prostática benigna* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: O desenvolvimento de novos procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos para o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), relacionados à hiperplasia prostática benigna (HPB), está se tornando importante campo de pesquisa, na medida em que tenta minimizar os efeitos adversos e complicações decorrentes dos tratamentos convencionais. A embolização das artérias prostáticas (EAP) vem sendo utilizada como alternativa para o tratamento de pacientes com HPB. O objetivo deste trabalho é avaliar e comparar a segurança e eficácia da EAP para o tratamento dos LUTS em pacientes com HPB, utilizando microesferas (Embospheres®) de 100-300 µm e 300-500 µm. **Métodos:** Realizou-se estudo de ensaio clínico fase II, prospectivo, no período entre agosto de 2011 e junho de 2013, pela Disciplina de Urologia e Departamento de Radiologia do HCFMUSP. O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP. Foram selecionados 30 pacientes com sintomas moderados ou graves (IPSS > 7), refratários ao tratamento clínico para HPB, com volume prostático entre 30g e 100g pela ressonância magnética (RM). Foram excluídos os pacientes com câncer de próstata comprovado por biópsia; prostatite ou infecção ativa do trato urinário; cirurgia ou intervenção prévia para HPB; doença com impacto sobre funcionamento da bexiga; impossibilidade para realizar RM; e distúrbio de coagulação não corrigido clinicamente. Os pacientes foram avaliados de acordo com os sintomas clínicos (IPSS e QoL), toque retal, exames laboratoriais de rotina incluindo o antígeno prostático específico (PSA), urofluxometria livre (Qmax) e RM em diferentes períodos de acompanhamento. Os procedimentos foram realizados no Serviço de Radiologia Intervencionista do HCFMUSP, por meio de punção unilateral da artéria femoral comum, sob

anestesia local, usando-se microcateter, agente embolizante do tipo microesferas 100-300 μm em 15 pacientes (Grupo A) e 300-500 μm em 15 pacientes (Grupo B). Foi considerado sucesso técnico a identificação, cateterismo e embolização bilateral das artérias prostáticas. Definiu-se como sucesso clínico a retirada da sonda vesical nos pacientes em retenção urinária, melhora dos sintomas de acordo com o escore IPSS < 8 e índice QoL < 3 . Considerou-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. *Resultados:* Sucesso técnico foi obtido em todos os casos. Ambos os grupos apresentaram melhoria significativa do IPSS, QoL e do Qmax, assim como redução do PSA e do volume prostático em relação aos dados demográficos ($p < 0,05$). Houve um aumento volumétrico prostático significativo entre 3 e 12 meses no grupo A ($p < 0,05$). As diferenças observadas entre os dois grupos não foram significativas, com maior ocorrência de eventos adversos ($p = 0,066$) e maior redução do PSA no acompanhamento de 3 meses ($p = 0,056$) nos pacientes tratados com microesferas de 100-300 μm . *Conclusão:* As microesferas de 100-300 μm e 300-500 μm demonstraram serem agentes embolizantes seguros e eficazes na EAP para o tratamento dos LUTS relacionados à HPB. Embora os resultados clínicos e por imagem não tenham diferido significativamente entre os grupos de estudo, os pacientes tratados com 100-300 μm apresentaram mais eventos adversos do que aqueles tratados com 300-500 μm . O volume da próstata aumentou significativamente entre o terceiro e o décimo segundo mês após EAP no grupo tratado com microesferas 100-300 μm , embora se mantivesse significativamente menor que antes da EAP.

Descritores: Microesferas; Embolização terapêutica/métodos; Hiperplasia prostática benigna; Sintomas do trato urinário inferior/terapia; Resultado do tratamento; Radiologia intervencionista.

ABSTRACT

Gonçalves OMG. *A comparative study between microspheres of 100-300 µm and 300-500 µm used in prostatic artery embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia* [Dissertation]. Sao Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2017.

Introduction: The development of new minimally invasive surgical procedures for the treatment of low urinary tract symptoms (LUTS), related to benign prostatic hyperplasia (BPH), is becoming an important field of research as it attempts to minimize adverse effects and complications resulting from conventional treatments. Prostatic artery embolization (PAE) is increasingly being used as an alternative for the treatment of patients with BPH. The aim of this study was to evaluate and compare the safety and efficacy of PAE for the treatment of LUTS in patients with BPH, using microspheres (Embosphere®) of 100-300 µm and 300-500 µm. *Methods:* A prospective Phase II clinical trial was conducted between August 2011 and June 2013 by the Urology Department and the Radiology Department. The research protocol was approved by the Ethics Committee for Analysis of Research Projects (CAPPesq) of HC-FMUSP. In fact, 30 patients with moderate or severe symptoms (IPSS > 7), refractory to the clinical treatment for BPH, with a prostatic volume of 30 g and 100 g were selected by magnetic resonance imaging (MRI). Patients with the following conditions were excluded from the study: biopsy-proven prostate cancer; prostatitis or active urinary tract infection; surgery or previous intervention for BPH; diseases affecting the bladder function; impossibility to perform MRI; and clinically uncorrected coagulation disorders. Patients were evaluated according to clinical symptoms (IPSS and QoL), rectal examination, laboratory tests (PSA), uroflowmetry (Qmax) and imaging (MR) at different follow-up periods. Procedures were performed at the interventional radiology suite of the HC-FMUSP, by means of unilateral puncture of the common femoral artery, under local anesthesia, using a microcatheter, microspheres type 100-300 µm in 15 patients (Group A) and 300-500 µm in 15 patients (Group B). Identification,

catheterization and bilateral embolization of the prostatic arteries were considered technical success. Clinical success was defined as the removal of the bladder catheter and improvement of symptoms according to the IPSS score < 8 and QoL index < 3 . *Results:* The PAE was technically successful in all cases. Both groups showed a significant improvement in IPSS, QoL and Qmax, as well as reduction of PSA and prostate volume in relation to demographic data ($p < 0.05$). There was a significant prostatic volumetric increase between 3 and 12 months in group A ($p < 0.05$). Differences observed between the two groups were not significant, with a higher number of adverse events ($p = 0.066$) and lower level of blood PSA at 3 months follow-up ($p = 0.056$) in Group A (100-300 μm). *Conclusion:* Microspheres of 100-300 μm and 300-500 μm are safe and effective embolic agents in PAE for the treatment of LUTS related to BPH. Although functional results did not differ significantly between study groups, patients treated with 100-300 μm reported more adverse events than those treated with 300-500 μm . The prostate volume increased significantly between the third and the twelfth month post-PAE in the group treated with 100-300 μm microspheres, although it remained significantly lower than pre-PAE.

Descriptors: Microspheres; Embolization, therapeutic/methods; Prostatic hyperplasia; Lower urinary tract symptoms/therapy; Treatment outcome; Radiology, interventional.

1 INTRODUÇÃO

A Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) é considerada a neoplasia mais comum entre os homens. Ao longo dos anos, a doença vem sendo definida de várias formas: A HPB histológica traduz a evidência microscópica de hiperplasia dos componentes estromal e epitelial da próstata. A HPB macroscópica se refere ao aumento do volume prostático secundário à proliferação epitelial e estromal, podendo ser diagnosticada por meio de toque retal ou exame de imagem. A HPB clínica indica a presença de manifestações clínicas atribuídas ao aumento prostático^{1,2}.

1.1 Epidemiologia e etiologia da HPB

Isaacs e Coffey³, por meio da compilação de dados de autópsias, demonstraram que a incidência da HPB é semelhante nas diversas partes do mundo. Já sua prevalência varia conforme a definição. A HPB histológica está presente em cerca de 50% dos homens com 50 anos e em quase 90% dos homens após os 80 anos de idade^{2,4,5}. A HPB clínica acomete cerca de 40% dos homens na oitava década de vida⁶. Uma recente análise envolvendo quase mil homens com idade média de 61 anos, submetidos a um programa de detecção de câncer de próstata no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), demonstrou-se que 48% deles apresentavam sintomas do trato urinário inferior (LUTS) relacionados à HPB, de intensidade moderada a grave⁷.

A etiologia da HPB ainda não é totalmente conhecida. O aumento da idade e a presença dos testículos (principal responsável pela produção de testosterona) representam os determinantes mais importantes para o desenvolvimento da doença^{2,8,9}. Outros fatores como raça, obesidade, consumo de tabaco, cirrose hepática, vasectomia e atividade sexual têm sido implicados na etiologia da HPB de forma positiva ou negativa⁸⁻¹². Mais recentemente, diversas evidências indicaram também a influência da hereditariedade no desenvolvimento da HPB¹³.

1.2 História natural e manifestações clínicas da HPB

Na maioria da população, as manifestações clínicas podem surgir de maneira progressiva, causando sintomas obstrutivos (de armazenamento) e/ou irritativos (de esvaziamento) do trato urinário inferior.

Os sintomas de armazenamento conhecidos e suas respectivas porcentagens de acometimento são: jato fraco (59%), jato interrompido (45%), gotejamento final (45%), esvaziamento incompleto (45%), hesitação no início da micção (41%), esforço miccional (38%), incontinência paradoxal (14%) e retenção urinária (2% a 10%)^{14,15}. Os sintomas de esvaziamento conhecidos e suas respectivas porcentagens de acometimento são: aumento da frequência miccional (72%), capacidade vesical reduzida (48%), urgência (41%), nictúria (41%), incontinência de urgência (28%) e dor suprapúbica (21%)^{14,15}.

Durante a avaliação clínico-urológica, é necessário diferenciar os sintomas irritativos dos obstrutivos, visto que as manifestações obstrutivas melhoram após a cirurgia prostática em 95% a 100% dos casos, mas os sintomas irritativos persistem em 15% a 20% dos pacientes operados¹⁶. Hematúrias, infecções urinárias recorrentes, retenção urinária aguda (RUA), insuficiência renal aguda (IRA) e litíase vesical podem ocorrer como complicações consequentes à HPB^{17,18}.

1.3 Métodos de avaliação diagnóstica da HPB

A avaliação inicial deve ser feita em todos os pacientes com sintomas sugestivos de obstrução urinária. Os critérios obrigatórios para o diagnóstico são: história clínica compatível com HPB, quantificação dos sintomas por meio do *International Prostate Symptom Score* (IPSS) e pela avaliação do *Quality of Life index* (QoL), exame físico abdominal e toque retal, além de análise do antígeno prostático específico (PSA).

Os LUTS não são específicos e, por isso, outros testes diagnósticos podem ser necessários para determinar se os sintomas apresentados são realmente devidos à HPB e, ainda, para prever a possibilidade de resposta à terapêutica que será aplicada. Portanto, fazem parte dos testes diagnósticos

opcionais: fluxo urinário máximo (Qmax), resíduo urinário pós miccional (PVR), estudo urodinâmico (UDN), ultrassonografia (US), ressonância magnética (RM) e endoscopia do trato urinário inferior¹⁹.

1.4 Tratamento clínico e cirúrgico da HPB

O objetivo do tratamento dos pacientes portadores de HPB é o alívio dos LUTS, em especial, os sintomas obstrutivos¹⁹. No entanto, deve-se considerar que um mesmo sintoma produz graus diferentes de desconforto em cada paciente. Por exemplo, a nictúria duas vezes por noite pode ser bem tolerada por alguns pacientes e mal tolerada por outros, sobretudo quando o sujeito não concilia o sono, depois de se levantar para urinar. Essas observações, bem demonstradas em diversos estudos²⁰⁻²³, fizeram com que se valorizasse mais o grau de desconforto causado pelo quadro urinário, pela avaliação do QoL por exemplo, do que a simples presença ou frequência dos sintomas miccionais. Atualmente, a escolha do tipo de tratamento, bem como a decisão de quando iniciar a terapêutica, está baseada não só na presença dos LUTS, mas também após a avaliação do grau de desconforto experimentado pelo paciente.

O tratamento inicial para a melhora dos LUTS, na maioria dos pacientes, é realizado com drogas bloqueadoras dos receptores alfa1-adrenérgicos, que têm como objetivo reduzir o tônus muscular da próstata (atuam sobre o músculo liso (estroma) - componente obstrutivo dinâmico). Outra classe de droga utilizada são os inibidores da 5-alfa-redutase, que têm como objetivo reduzir o volume prostático (atuam sobre a glândula - componente obstrutivo mecânico)^{17,24,25}.

O tratamento cirúrgico, de eficácia comprovada, representa, até a presente data, a forma preferencial de abordagem quando ocorre falha do tratamento medicamentoso, quando estiverem presentes complicações relevantes da HPB, como a RUA, ou por escolha do paciente²⁶.

A ressecção transuretral da próstata (RTU) é considerada o método de tratamento cirúrgico padrão ouro em pacientes portadores de próstatas até 80-100 gramas. É método considerado seguro, com taxa de mortalidade menor que 0,25%, porém não isento de complicações. As complicações precoces mais frequentes são: incontinência urinária precoce (30% a 40%); retenção urinária

aguda (3% a 9%); infecção urinária (1,7% a 8,2%); necessidade de transfusões sanguíneas (0,4% a 7%); retenção urinária aguda causada por coágulos sanguíneos (2,0% a 5,0%); e síndrome pós RTU (0% a 1,1%). As complicações tardias com maior frequência observadas são: impotência sexual (4% a 40%); estenose de uretra (de 2,2% a 9,8%); esclerose do colo vesical (0,3% a 9,2%); e incontinência urinária tardia (< 0,5%). A necessidade de retratamento cirúrgico (de uma segunda RTU) ocorre em 3,0% a 14,5% dos casos após cinco anos. Ademais, até 99% dos pacientes podem evoluir com ejaculação retrógrada, motivo de insatisfação na maioria dos pacientes tratados^{18,26}.

Atualmente, a prostatectomia aberta está indicada para pacientes sintomáticos com volume prostático acima de 80-100 gramas e é realizada em aproximadamente 5% dos casos de HPB^{27,28}.

1.5 Tratamento minimamente invasivo da HPB

O desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos para o tratamento dos LUTS relacionados à HPB está se tornando, cada vez mais, um importante campo de pesquisa da urologia.

Nos últimos 20 anos, muitos esforços foram feitos para identificar alternativas válidas para substituir a RTU e as intervenções abertas da próstata, que não fossem limitadas pelas dimensões prostáticas e que proporcionassem o mesmo desfecho clínico. Esses tratamentos têm como objetivos: reduzir a morbidade perioperatória, perdas sanguíneas e tempo de permanência hospitalar, proporcionar retorno precoce às atividades laborais e, quando possível, terem baixo custo. Nesse sentido, surgiram diversas técnicas minimamente invasivas, dentre as quais vale destacar a ablação prostática por meio de laser (*light amplification by the stimulated emission of radiation*). Cada tipo de laser possui seu espectro de onda eletromagnética específica e, portanto, interage de diferentes formas com o tecido prostático^{29,30}.

Outros procedimentos minimamente invasivos como os stents³¹, o tratamento por calor³²⁻³⁶ e a quimioablação da próstata^{37,38}, também já foram descritos para o tratamento da HPB.

1.6 Embolização das artérias prostáticas

Os primeiros relatos de utilização da embolização por cateter para o tratamento de afecções provenientes da próstata foram feitos por Mitchell et al.³⁹ em 1976. Os autores descreveram o tratamento de hematórias maciças, provocadas por HPB e câncer prostático, por meio da embolização de diversas artérias envolvidas na irrigação da próstata, dentre as quais as artérias pudenda interna, vesical superior e ilíaca interna. Agentes embolizantes temporários, como gelfoam e coágulo autólogo, foram utilizados. Todos os pacientes apresentaram controle do sangramento imediatamente à embolização e nenhuma complicação isquêmica foi observada na próstata ou em órgão vizinho. Os autores concluíram que a embolização seletiva das artérias dessa região é um procedimento útil, menos mórbido, que deve sempre ser realizado o mais seletivamente possível e que a isquemia grave de órgãos não alvo, normalmente, não acontece em razão dos ramos arteriais colaterais advindos das artérias ilíaca externa, femoral e mesentérica inferior³⁹.

Posteriormente, outros relatos e séries de casos foram publicados para tratamento de hematórias maciças, por meio da embolização não superseletiva de diversas artérias que se originavam a partir das artérias ilíacas internas, em pacientes portadores da HPB e neoplasias de bexiga e próstata. Os autores relataram controle do sangramento imediatamente após a embolização e a ausência de complicações de qualquer natureza, inclusive isquêmica de órgãos não alvo⁴⁰⁻⁴².

Todavia, somente em 2000, DeMeritt et al.⁴³ correlacionaram o alívio dos sintomas prostáticos à embolização das artérias prostáticas (EAP), após tratar, com sucesso, um paciente com hemáturia maciça decorrente de HPB. O paciente não era candidato à cirurgia em razão de suas comorbidades. Após tentativas frustradas de conter os sangramentos por meio de laser e radiação, o paciente foi encaminhado para estudo angiográfico, sendo identificado foco de sangramento advindo da artéria vesical inferior (AVI) direita. Realizou-se a embolização unilateral direita, pois o paciente apresentava oclusão da artéria ilíaca interna esquerda, por meio de cateterismo superseletivo da AVI, de modo que houve controle do sangramento. No acompanhamento subsequente, observou-se redução volumétrica da próstata em torno de 40%, medida pelo US,

decréscimo de 24 para 13 pontos do IPSS e decréscimo de 40 para 4 ng/mL do PSA ao final do primeiro ano. Nesse artigo, em suas considerações finais, faz-se analogia entre o procedimento executado e a embolização das artérias uterinas (EAU) para o tratamento de miomas e se questiona a possível utilização da embolização das artérias vesicais inferiores como uma alternativa de tratamento para a HPB sintomática não complicada⁴⁴.

Nos últimos anos, outros relatos e séries de casos foram descritos sobre tratamento de hematórias maciças, por causa da HPB ou câncer de próstata, por meio da embolização superseletiva das artérias vesicais superiores, inferiores, pudendas e prostáticas⁴⁴⁻⁴⁷.

Baseados nas considerações de DeMeritt et al.⁴⁴ e nos resultados obtidos nas séries de casos publicados de tratamento de hematúria maciça por meio de EAP, foram desenvolvidos alguns estudos experimentais em animais para testar a factibilidade e a segurança da EAP no tratamento da HPB.

Estudo pré-clínico foi realizado por pesquisador brasileiro em conjunto com o grupo do *Beth Israel Hospital, Harvard University*, em 2007 e apresentado no congresso da Sociedade Americana de Radiologia Intervencionista (SIR) em março de 2008 na cidade de Washington DC. Tratou-se da embolização das artérias da próstata de seis cachorros, comprovando-se a eficácia e segurança da EAP. Obteve-se 100% de sucesso técnico e apenas uma complicação leve, isto é, retenção urinária aguda temporária tratada com sucesso pelo cateterismo vesical de alívio. Os resultados, ao final de 30 dias, mostraram que houve redução volumétrica da próstata de 40% mensurados pela tomografia computadorizada, com diminuição da perfusão prostática e necrose cavitária. Concluíram que a técnica é factível e segura, e que teria potencial para ser uma alternativa de tratamento para redução do volume prostático e desobstrução uretral⁴⁸.

Em 2008, Sun et al.⁴⁹ realizaram estudo experimental em 16 porcos, divididos em dois grupos de oito, sendo um grupo controle e outro de porcos submetidos à EAP. Obtiveram 100% de sucesso técnico e nenhuma complicação. Os resultados obtidos ao final de 90 dias de seguimento foram: redução significativa ($p < 0,001$) do volume prostático nos porcos embolizados, quando comparados ao grupo controle; ausência de alteração sexual nos dois grupos ($p < 0,328$); o exame histopatológico revelou que os agentes

embolizantes ocluíram as arteríolas prostáticas, além de provocar o desaparecimento parcial e a atrofia da estrutura glandular. Concluíram que a técnica é factível e segura, tendo potencial para ser uma alternativa de tratamento para HPB, segundo os resultados.

Em 2009, Jeon et al.⁵⁰ trataram nove cães portadores de próstatas hiperplásicas induzidas por hormônio, utilizando partículas esféricas de *polyvinyl alcohol* (PVA) tipo Contour® com diâmetro de 250-355 µm, e obtiveram redução volumétrica da próstata na ordem de 15% comparada ao grupo controle. Em 2011, Sun et al.⁵¹ trataram 10 cães portadores de próstatas hiperplásicas induzidas por hormônio, utilizando microesferas de polímero com colágeno (Embosphere®) 300-500 µm, e obtiveram redução volumétrica da próstata na ordem de 33,7 a 68,3% comparada ao grupo controle. Nenhum desses estudos experimentais em animais observou complicações isquêmicas não alvo.

Após a confirmação da eficácia e segurança do estudo experimental em cachorros, Carnevale et al.^{52,53} publicaram em 2010 os resultados preliminares e a médio prazo do acompanhamento de dois pacientes com RUA devido HPB, refratários ao tratamento farmacológico e que foram tratados com a EAP, obtendo sucesso clínico.

Posteriormente, no ano de 2011, Pisco et al.⁵⁴ publicaram seus resultados iniciais da EAP para o tratamento da HPB. Estes autores utilizaram partículas não esféricas de PVA com diâmetro de 200 µm para a embolização prostática e obtiveram como resultado a redução volumétrica média da próstata de 22%, medido pelo US, ao final do primeiro mês após EAP. A maioria dos pacientes incluídos nessa série (sintomática) não portaram cateter vesical de demora e observou-se complicação de isquemia grave de bexiga em um paciente (7,1%)⁵⁴.

Carnevale et al.⁵⁵, no ano de 2013, publicaram os resultados de estudo prospectivo em 11 pacientes com RUA e próstatas com volume de 30 a 90 gramas. O sucesso técnico (EAP bilateral) foi atingido em 75% e o sucesso clínico (retirada do cateter vesical de demora e melhora dos sintomas) foi obtido em 91% (10 de 11 pacientes) dos casos. Não foram observadas complicações maiores. Tal estudo demonstrou ser a EAP procedimento viável, seguro e eficaz, além de poder reduzir o volume prostático em mais de 30% e melhorar os LUTS e o QoL.

A partir de então, vários outros autores apresentaram resultados satisfatórios com relação à eficácia e segurança da EAP para pacientes sintomáticos em decorrência da HPB⁵⁶⁻⁶⁴.

1.7 Escolha do agente embolizante

Apesar da técnica da EAP ter obtido resultados promissores em vários estudos e de alguns autores já padronizarem técnicas de embolização⁵⁶⁻⁶⁴, não existe consenso no tipo do agente embolizante (esférico ou não esférico) e, em específico, no diâmetro do material a ser utilizado.

Como contraponto, a padronização do diâmetro do agente na embolização das artérias uterinas (EAU) no tratamento dos sintomas decorrentes do mioma uterino, por exemplo, já está bem estabelecida⁶⁵⁻⁶⁹. Padronizou-se utilizar agentes embolizantes com diâmetro de 500-700 μm . Estudos mostram que a utilização de agentes embolizantes menores leva à maior desvascularização do mioma e maior redução das dimensões uterinas (efeito desejado). Por outro lado, a utilização de partículas (PVA e microesferas) menores do que 500 μm é potencialmente perigosa, considerando-se três fatores: a embolização não alvo do ovário através de colaterais útero-ovarianas, o que pode ocasionar falência ovariana; a necrose uterina; e à maior intensidade de dor quando comparada à utilização de partículas maiores⁶⁵⁻⁷¹. Os agentes embolizantes (microesferas) maiores que 500 μm conferem ao procedimento de EAU maior segurança com boa taxa de sucesso clínico, com baixa dor após procedimento e menos complicações⁶⁹.

Pelage et al.⁶⁷ demonstraram, em modelo animal, que as microesferas de polímero com colágeno (Embosphere®) estão associadas à oclusão arterial mais bem controlada, determinando, contudo, menor grau de necrose do que a embolização com partículas não esféricas de PVA. Foi observada a correlação significativa entre o grau de oclusão arterial e o diâmetro das partículas para todos os diâmetros de microesferas.

Yu et al.⁷² quando compararam o uso de partículas esféricas de PVA com o uso de microesferas de polímero com colágeno (Embosphere®) na EAU, evidenciaram maior taxa de sucesso clínico e menor incidência de crescimento

dos miomas quando utilizada essa última, representando o agente preferido para EAU. É válido salientar que o diâmetro das artérias uterinas corresponde a pelo menos o dobro do diâmetro das artérias prostáticas.

Em relação à EAP, até o presente momento, não existe definição de qual é a melhor técnica, agente embolizante (esférico ou não esférico) e diâmetro ideal, pois vários foram os estudos publicados utilizando diferentes pontos finais de embolização, bem como diferentes tipos e diâmetros de agentes embolizantes. Quiang et al.⁵⁶, por exemplo, publicaram sucesso técnico e clínico combinando partículas não esféricas de PVA com diâmetro de 50 µm a 100 µm para alívio dos LUTS em pacientes com HPB. Utilizaram a técnica de embolização distal com partículas menores (50 µm) e embolização proximal com partículas maiores (100 µm) até completa oclusão e estase do vaso.

Bagla et al.⁵⁷ concluíram que a EAP é uma opção de tratamento segura e eficaz para homens com HPB, utilizando microesferas do tipo Embozene® com diâmetro de 100-400 µm, com embolização final até próximo à estase completa do contraste nas artérias prostáticas.

Isaacson et al.⁵⁸ utilizaram microesferas do tipo Embosphere® com diâmetro de 300-500 µm, confirmando a segurança e eficácia do método na EAP em pacientes com LUTS.

Wang et al.⁵⁹, na tentativa de comparar o resultado da EAP em próstatas de diferentes dimensões, utilizaram também partículas não esféricas de PVA com diâmetro de 47-90 µm, após cateterismo superseletivo distal das artérias prostáticas, obtendo estase parcial. Depois realizavam oclusão do respectivo vaso proximalmente com partículas pouco maiores (90 a 180 µm) até estase completa, com sucesso técnico e clínico.

Wang et al.⁶⁰ utilizaram também partículas não esféricas de PVA com diâmetro de 100 µm para comparar os resultados da EAP em homens ≥ 75 anos e < 75 anos, com obtenção de sucesso técnico e clínico semelhante entre os grupos.

Kurbatov et al.⁶¹ avaliaram os benefícios clínicos e a segurança da EAP em pacientes com volume de próstata ≥ 80 gramas utilizando microesferas do tipo Embosphere® com diâmetro de 300-500 µm e realizando embolização distal das artérias prostáticas até estase completa, obtendo bons resultados.

Gao et al.⁶² utilizaram partículas esféricas de PVA 355-500 µm (Ivalon, Cook) até estase completa das artérias prostáticas para comparar a EAP e a RTU no tratamento de pacientes com HPB de forma segura e eficaz.

Bilhim et al.⁶³ realizaram estudo comparativo entre partículas esféricas (Bead Block, Biocompatibles BTG) e não esféricas de PVA (Cook) 100-300 µm, realizando embolização do terço médio das artérias prostáticas até estase completa, obtendo sucesso técnico e clínico em ambos os grupos de estudo.

Desta forma, não existe superioridade comprovada de algum tipo de agente embolizante na EAP.

Já é sabido que quanto maior a isquemia do parênquima, maior será a redução volumétrica do órgão alvo após embolização⁷³, resultado esse almejado e observado em maior intensidade quando agentes embolizantes de menores dimensões são utilizados⁶⁵⁻⁷⁰. Porém, esferas de menor diâmetro também podem atravessar mais facilmente anastomoses interarteriais, e provocar eventos adversos ou isquemia em órgãos não alvo⁷⁴.

Desse modo, hipóteses foram levantadas, quanto ao fato de esferas de menor diâmetro utilizadas na EAP poderem apresentar maior penetração, determinar maior isquemia do parênquima prostático, maior redução volumétrica e, conseqüentemente, melhores resultados clínicos com segurança.

Com efeito, em estudo randomizado comparando EAP, utilizando partículas de PVA não esféricas de 100 µm e 200 µm, obtendo sucesso clínico nos dois grupos, não foram observadas diferenças significativas na intensidade da dor durante ou após EAP, mas os pacientes tratados com PVA 200 µm apresentaram maiores reduções na média do IPSS e do QoL quando comparados com os tratados com 100 µm ($p = 0,052$ e $p = 0,07$, respectivamente). Por outro lado, os pacientes tratados com PVA 100 µm experimentaram uma redução significativamente maior no PSA sérico ($p < 0,001$). Não obstante, as diferenças de volume da próstata ($p = 0,13$) e o Qmax ($p > 0,20$) foram estatisticamente insignificantes⁶⁴.

Em busca dos melhores resultados técnicos e clínicos da EAP, há a necessidade de definir o “melhor” agente embolizante a ser utilizado.

Até o presente momento, não se evidencia, na literatura, comparação entre diâmetros dos agentes embolizantes (microesferas calibradas) utilizadas na EAP para pacientes com LUTS decorrentes de HPB.

2 OBJETIVOS

- Analisar a viabilidade técnica, segurança e resultados clínicos da EAP com microesferas nos grupos de 100-300 μm e de 300-500 μm em pacientes com LUTS por HPB.

- Comparar a eficácia da EAP entre os dois grupos, com relação:
 - Aos sintomas urinários;
 - À qualidade de vida dos pacientes;
 - Ao jato urinário;
 - Ao volume prostático;
 - Ao PSA.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo clínico fase II, prospectivo e randomizado.

3.2 Local e época

Os procedimentos e a coleta de dados foram realizados no período compreendido entre agosto de 2011 e junho de 2013. Os pacientes foram tratados nos Serviços de Radiologia Vascular Intervencionista do Instituto de Radiologia (InRad) e Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Este estudo foi aprovado pela CAPPesq (número do parecer 188.179), executado pelo Departamento de Radiologia e Oncologia e Disciplina de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A).

3.3 Seleção dos pacientes

Após aprovação pela Comissão de Ética, 30 pacientes consecutivos foram selecionados para realização de EAP. Em 15 pacientes foram utilizadas microesferas de 100-300 μm (Grupo A) e nos outros 15, 300-500 μm (Grupo B). A seleção foi feita no ambulatório de Urologia, pelo Grupo de Próstata do HC-FMUSP e por um Radiologista Intervencionista, com LUTS e diagnóstico imaginológico de HPB refratários ao tratamento. Todos os pacientes e/ou responsáveis receberam explicações e orientações por parte dos médicos pesquisadores e/ou enfermeiros sobre o protocolo e seus riscos/benefícios. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi, individualmente, obtido por todos os participantes incluídos no estudo (Anexo B). Os Quadros 1 e 2, de forma esquemática, apresentam os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes no protocolo.

Foram utilizados todos os pacientes que preenchessem os critérios de inclusão e exclusão supracitados. A definição da inclusão de cada paciente em

cada um dos grupos foi realizada de forma aleatória (randomizada), de acordo com a disponibilidade do agente embolizante na data do procedimento.

Quadro 1 - Critérios de inclusão de pacientes

1) Critérios de inclusão:	• Idade maior que 45 anos;
	• Presença de LUTS secundários à HPB com (IPSS > 7) por pelo menos 6 meses antes do procedimento ou com sonda vesical;
	• Sintomas refratários ao tratamento medicamentoso para HPB ou quando a medicação foi contraindicada, não tolerada ou recusada;
	• Volume prostático pela RM maior que 30 gramas e menor que 100 gramas;
	• UDN e/ou urofluxometria compatível com obstrução infra-vesical;
	• Ter indicação para a realização de tratamento cirúrgico para HPB;
	• Estar disposto a cumprir o protocolo de seguimento.

Quadro 2 - Critérios de exclusão de pacientes

2) Critérios de exclusão:	• Câncer de próstata diagnosticado de acordo com toque retal, PSA e RM e comprovado por biópsia;
	• Prostatite ou infecção ativa do trato urinário;
	• Doença neurológica com impacto sobre o funcionamento da bexiga;
	• Cirurgia ou intervenção prévia para HPB;
	• Estenose uretral ou obstrução urinária devido a outras causas;
	• Transtornos de coagulação não normalizados por tratamento clínico;
	• História de reação adversa grave ao contraste iodado;
	• Creatinina sérica > 2,0 mg/dL;
	• RNI > 1,5;
	• Plaquetas < 50.000 por mm ³ ;
	• Limitação ao acesso vascular à intervenção

3.4 Protocolo Técnico da EAP

Os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos:

- EAP na Sala de Intervenção no Serviço de Radiologia Vascular Intervencionista no aparelho GE Innova® 4100 (GE Healthcare) ou no aparelho Allura Xper® FD20 (Philips Healthcare), com contraste iodado de baixa osmolaridade;
- Profilaxia cirúrgica antibiótica com 400 mg de Ciprofloxacina endovenosa 1 hora antes do início do procedimento e mantida na dose de 500 mg de 12/12 horas por uma semana;
- Introduzia-se sonda vesical de Foley 16 com preenchimento da mesma com contraste e soro fisiológico na proporção de 30% e 70%, respectivamente. Esta manobra era realizada para maior conforto e diurese espontânea durante o procedimento, assim como para se ter melhor orientação anatômica prostática durante a intervenção;
- Assepsia e antisepsia da região inguinal bilateral;
- Anestesia locorregional da região inguinal direita com cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstritor. A analgesia só era realizada com analgésicos simples e/ou antiinflamatório não hormonal caso o paciente referisse dor;
- Punção com agulha 18 gauge e cateterismo da artéria femoral comum direita, com identificação e marcação prévia da cabeça femoral sob fluoroscopia, conforme a técnica de Seldinger modificada (punção vascular da parede anterior utilizando-se agulha, fio-guia e cateter);
- Aortoriorografia distal diagnóstica na incidência posteroanterior;
- Cateterismo da artéria ilíaca interna esquerda e arteriorografia diagnóstica na incidência oblíqua ipsilateral e angulação de 25-50 graus;
- Cateterismo superseletivo da artéria vesical inferior/prostática com microguia 0,016 polegadas (Fathom® Steerable guidewires - *Boston Scientific*) ou 0,018 polegadas (Glidewire® GT Guidewire – *Terumo*) e *microcateter* 2.0 *French* (Progreat® Microcatheter - *Terumo*);
- Arteriografia vesical inferior e prostática nas incidências posteroanterior e oblíqua ipsilateral 25-55 graus, utilizando seringa de 3 mL com contraste iodado de baixa osmolaridade;
- Preparação da solução dos agentes embolizantes de forma semelhante nos dois grupos (adicionando 10 mL de contraste iodado e 10 mL de solução salina 0,9%; volume total da solução de 22 mL).

➤ Injeção do agente embolizante, de acordo com o protocolo (microesferas de 100-300 μm (pacientes do grupo A) ou 300-500 μm (pacientes do grupo B) - Embosphere® *Microspheres* – Merit Medical Systems, Inc) até estase vascular.

Devido ao risco de embolização de órgãos não alvo, o microcateter era posicionado distalmente a possíveis ramos retais ou vesicais proximais. A técnica PerFecTED (*Proximal Embolization First Than Embolize Distal*)⁷⁵ não foi utilizada neste estudo.

A solução contendo agente embolizante foi injetada lentamente, num fluxo dirigido, sob orientação fluoroscópica até estase total almejada (Figura 1).

Controle angiográfico até a desvascularização prostática;

Embolização prostática contralateral pelo mesmo acesso vascular;

Retirada dos catéteres, introdutor e hemostasia;

Curativo e alta hospitalar em até 24 horas.

Figura 1 - Arteriografia com subtração digital das artérias prostáticas à esquerda pré e após EAP: **A)** Arteriografia com subtração digital oblíqua ipsilateral mostrando as artérias que irrigam o lobo prostático esquerdo (cabeça de setas) após o cateterismo distal da artéria vesical inferior com o microcateter. A relação da principal artéria da próstata e o balão da sonda de Foley pode ser identificado; **B)** Arteriografia com subtração digital oblíqua ipsilateral mostra o ponto final da EAP esquerda: estase da solução de contraste (cabeça de seta) após a embolização da artéria prostática esquerda, evidenciando refluxo do contraste para a artéria pudenda interna esquerda (seta)

3.5 Variáveis analisadas

3.5.1 Tempo de procedimento, fluoroscopia e volume de contraste e microesferas

Os tempos gastos para execução dos procedimentos e de fluoroscopia foram mensurados, bem como os volumes de contraste e microesferas utilizados.

3.5.2 Protocolo de acompanhamento imediato após a intervenção

Os pacientes permaneceram por 2 horas no Setor de Radiologia Intervencionista e, ao término do procedimento, foram observados quanto à dor e possíveis intercorrências, como náuseas, vômitos e reações adversas ao contraste. Após esse período inicial, foram transferidos para seus respectivos leitos, onde permaneceram internados num período de até 24 horas.

Após o procedimento durante o período de permanência hospitalar, a analgesia era feita com analgésico não opioide, Dipirona sódica (Eurofarma) 2 gramas, a cada 6 horas, intravenosa e anti-inflamatório não hormonal Cetoprofeno (Medley) 100mg, a cada 12 horas, intravenosa, caso houvesse persistência da dor após o uso da Dipirona. Caso persistisse a dor com esses medicamentos, a complementação com opiáceos como Cloridrato de tramadol (Medley) 50 mg EV ou Fosfato de codeína 30 mg VO (Cristália), a cada 6 horas, era utilizada.

Ciprofloxacina (Neo Química) 500mg, a cada 12 horas, via oral, durante a primeira semana após EAP. No dia seguinte à EAP, após terem colhido os exames laboratoriais (ureia, creatinina e PSA) para avaliar a função renal e a isquemia prostática, respectivamente, os pacientes receberam alta.

Todos os pacientes e seus familiares foram orientados a se comunicar com os médicos da equipe diante de qualquer dúvida ou sintomas como febre, dor forte (abdominal e/ou perineal), hematúria, sangramento retal ou qualquer outra ocorrência. Inicialmente, todos os pacientes tratados foram incluídos no protocolo e seguimento após EAP.

3.5.3 Protocolo de seguimento após EAP

Após uma semana, os pacientes foram avaliados pelas equipes de urologia e radiologia intervencionista no ambulatório de Urologia, quando se realizava a anamnese urológica detalhada, a fim de caracterizar a melhora clínica e identificar as possíveis complicações oriundas da EAP.

Todos os pacientes foram seguidos por um ano obedecendo ao seguinte protocolo: as avaliações foram feitas no 30º dia após embolização $\pm$ 7 dias, com 90 dias após embolização $\pm$ 14 dias e com 365 dias após embolização $\pm$ 45 dias (Figura 2).

Os seguintes critérios foram avaliados:

- 1) Avaliação clínica: anamnese, exame físico (toque retal), IPSS e QoL;
- 2) Exames laboratoriais: ureia, creatinina e PSA;
- 3) Exames radiológicos: medida do volume prostático por meio de RM (90 e 365 dias após EAP);
- 4) Avaliação do fluxo urinário máximo (Qmax) pela urofluxometria livre (90 e 365 dias após EAP).

Figura 2 - Protocolo de seguimento após a EAP

3.5.4 Segurança

3.5.4.1 Critérios de graduação dos eventos adversos e complicações

Os eventos adversos e as complicações foram classificados de acordo com os critérios de terminologia do *National Institutes of Health* (NIH) (Versão 4.0; edição 28.5.2009).

3.5.5 Variáveis para avaliar a eficácia

3.5.5.1 *International Prostate Symptom Score (IPSS)*

O IPSS é um questionário utilizado para avaliar e quantificar sintomas irritativos e obstrutivos do trato urinário inferior relacionado à HPB. Foi desenvolvido pela Sociedade Americana de Urologia (*American Urological Association* - AUA), sendo validado mundialmente, desde 1992. A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) utiliza o mesmo questionário para avaliar pacientes com HPB.

O questionário é composto por sete perguntas com seis alternativas de respostas (de 0 a 5 pontos). Portanto, o escore pode variar de 0 (todas as respostas iguais a 0) até 35 pontos (todas as respostas iguais a 5). Os sintomas são considerados leves para valores entre 0 e 7; moderados, para valores entre 8 e 19; e graves, para valores entre 20 e 35 (Anexo C).

3.5.5.2 *Quality of Life index (QoL)*

A avaliação da qualidade de vida de acordo com os sintomas urinários normalmente é feita pelo índice QoL. O paciente responde a uma pergunta sobre a sua qualidade de vida em relação à sua condição urinária atual, e recebe uma nota variando de 0 a 6, correspondendo a excelente (0), ótimo (1), satisfeito (2), regular (3), insatisfeito (4), ruim (5) e péssimo (6), respectivamente²² (Anexo C).

3.5.5.3 Antígeno Prostático Específico (PSA)

O PSA é uma glicoproteína com atividade proteolítica, produzida pelas células epiteliais de revestimento dos ácinos e ductos prostáticos. Seus níveis séricos aumentam, não só em casos de adenocarcinoma, mas também em enfermidades benignas locais como HPB⁴.

Foi utilizada a dosagem sérica do PSA total para avaliação dos resultados pré e pós EAP.

3.5.5.4 Protocolo técnico da RM

Os exames de RM de próstata foram realizados antes das EAPs e repetidos cerca de 3 a 12 meses após a embolização. As RMs utilizadas foram de 1,5-Tesla (Signa HDxt; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) ou de 3,0-Tesla (*Phillips Achieva; Best, the Netherlands*) unidades supercondutoras com bobina de corpo *phased-array* (multicanais). O protocolo técnico utilizado para a realização das RMs prostáticas consistiu de cortes finos, com resolução espacial alta, levando em conta as seguintes sequências realizadas: FSE ponderadas em T2 nos planos sagital e axial e estudo perfusional dinâmico com imagens ponderadas em T1 axial 3D-GRE; Contraste paramagnético à base de gadolínio (*Dotarem; Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France*) - injetado por uma veia antecubital, na dosagem de 0,1 mmol/Kg, a uma velocidade de 2 mL/s.

As imagens ponderadas em T2, nos planos sagital e axial FSE, foram realizadas no aparelho de 1,5-Tesla com os seguintes parâmetros: TR/TE: 5059,0/160,0 ms, *echo train length*: 17 - 20, FOV: 18,0 cm, espessura/espacamento: 4,0/0,0 mm, matriz (frequência x fase): 256 x 224. De outro modo, no aparelho de 3,0-Tesla, conferem os parâmetros: TR/TE: 3774,0/120,0 ms, *echo train length*: 20, FOV: 14,0-17,0 cm, espessura/espacamento: 3,0/0,0 mm, matriz (frequência x fase): 280 x 233.

Estudos perfusionais dinâmicos GRE com imagens em 3D, ponderadas em T1, foram obtidos em plano axial no aparelho de 1,5-Tesla seguindo os parâmetros: *flip angle* de 15 graus, TR/TE: 5600,0 ms/Min Full, FOV: 20,0 cm, espessura: 4,0 mm, matriz (frequência x fase): 256 x 160; um volume foi obtido

antes da injeção do contraste e 12 outros volumes foram sequencialmente adquiridos imediatamente após a administração do contraste (cada volume levou 20 a 30 segundos para ser adquirido). No aparelho de 3,0-Tesla os parâmetros foram: *flip angle* de 12 graus, TR/TE: 5500,0/2700,0 ms, *echo train length*: 50, FOV: 14,0 cm, espessura: 3,0 mm, matriz (frequência x fase): 256 x 256; um volume foi obtido antes da injeção do contraste e 14 outros volumes foram sequencialmente adquiridos de modo imediato, após a administração do contraste (cada volume levou 22 segundos para ser adquirido).

Não se utilizou bobina retal e as mensurações das próstatas se realizaram sempre pelos mesmos avaliadores. As dimensões da próstata foram medidas em sequências ponderadas em T2. O volume estimado da próstata baseou-se em três medidas, incluído o estroma fibroso (craniocaudal no sagital, anteroposterior no sagital e transversal no plano axial). A fórmula matemática utilizada para mensuração do volume prostático considerou o produto das três medidas multiplicado por 0,52 (Figura 3)⁷³.

Figura 3 - Exame de RM pré EAP: A) Sequência ponderada em T2 no plano sagital. Diâmetros craniocaudal (seta branca) e anteroposterior (seta preta) foram mensurados; B) Sequência ponderada em T2 no plano axial. Diâmetro transversal foi mensurado (seta branca)

3.5.5.5 Protocolo técnico para o estudo urodinâmico

Os estudos UDN foram realizados de acordo com os procedimentos padrões sugeridos pela Sociedade Internacional de Continência⁷⁶ levando em consideração as variáveis analisadas na fase miccional do estudo urodinâmico, a saber: Qmax, Pressão detrusora (Pdet); e PVR.

O estudo UDN foi importante como critério de seleção de pacientes ao tratamento pela EAP, de forma a confirmar que os pacientes selecionados apresentavam obstrução infravesical; entretanto, no controle após a EAP, utilizou-se somente o Qmax pela urofluxometria livre. O exame UDN foi repetido diante de alguma dúvida ou piora clínica acentuada após a EAP. Para as análises comparativas foram usadas as médias dos valores do Qmax do estudo UDN pré EAP com as médias dos valores do Qmax das urofluxometrias livres após EAP.

3.5.6 Critérios para interrupção do estudo

O estudo deveria ser interrompido, a qualquer momento, se ocorressem complicações classificadas conforme os graus 3, 4 ou 5 (NIH - Versão 4.0; edição 28.5.2009), como: trombose arterial femoral, impotência sexual, fístula vesicorretal, necrose de uretra prostática, perfuração da bexiga, hematúria grave, insuficiência renal relacionada ao uso do contraste, abdome agudo, abscesso prostático, sepse e óbito.

3.6 Definições

a) Sucesso técnico

Foram considerados como sucesso técnico a identificação, cateterismo e embolização bilateral das artérias prostáticas.

b) Sucesso clínico

Definiu-se como sucesso clínico a retirada da sonda vesical e a melhora dos sintomas de acordo com o escore IPSS < 8 e índice QoL < 3 .

c) Recorrência dos sintomas

A recorrência foi considerada no caso de pacientes que, após o sucesso clínico pela EAP, apresentaram piora dos sintomas (IPSS > 7) e da qualidade de vida (índice QoL ≥ 3).

3.7 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e as variáveis contínuas foram expressas em média, desvio padrão e intervalos; os valores iniciais e de acompanhamento dentro dos grupos de estudo foram comparados por meio de teste pareado de Wilcoxon e os resultados comparados entre os grupos de estudo por meio do teste U de Mann-Whitney. O número de pacientes que apresentaram eventos adversos em cada grupo foi comparado pelo teste exato de Fisher. Todas as análises foram realizadas utilizando STATA® versão 14.0 para Mac e a significância estatística definida como um valor p inferior a 0,05.

3.8 Recursos financeiros

Utilizou-se, para a realização das intervenções, materiais obtidos por meio de doações das empresas *Merit Medical Systems*, *Boston Scientific*, *Terumo*, *Cordis-Johnson and Johnson* e *GE Healthcare*.

Paralelamente, disponibilizou-se pelo Departamento de Radiologia e Oncologia e pela Disciplina de Urologia do HC-FMUSP, respectivamente, os exames de imagem e os UDN. Alguns pacientes realizaram estudos complementares em outros locais, entretanto, todos foram avaliados previamente pelas equipes médicas envolvidas.

4 RESULTADOS

4.1 Viabilidade e características das embolizações

Os dados demográficos (clínica, urológica e imaginológica) dos dois grupos de estudo são apresentados na Tabela 1. O IPSS e o Qmax não foram avaliados inicialmente em dois pacientes do grupo A e em um paciente do Grupo B, tendo em vista a utilização de sonda vesical no momento da EAP. Consequentemente, IPSS e Qmax médio no início do estudo são baseados em 13 pacientes dentre os 15 do Grupo A e 14 pacientes dentre os 15 do Grupo B. Os valores médios dos dados demográficos foram semelhantes entre os Grupos A e B para todas as variáveis, exceto IPSS.

Tabela 1 - Dados demográficos pré EAP por grupo

Variável	Grupo A (n=15)	Grupo B (n=15)	p-valor ¹
IPSS ²	22,6 ± 5,6 (13-29)	17,2 ± 4,6 (9-24)	0,008
QoL	4,8 ± 0,68 (4-6)	4,7 ± 0,59 (4-6)	> 0,20
Volume prostático (g)	63,8 ± 16,3 (35-92)	66,7 ± 9,8 (55-82)	> 0,20
Q _{max} (mL/sec) ²	5,2 ± 2,4 (2-10)	4,9 ± 2,7 (1-13)	> 0,20
PSA (ng/mL)	3,8 ± 2,9 (0,7-9,3)	4,0 ± 2,0 (1.6-8.6)	> 0,20

¹p-valores calculados utilizando o Teste U de Mann-Whitney.

² Dois pacientes do Grupo A e um paciente do Grupo B tinham sondas vesicais previamente a EAP, de modo que o IPSS e Qmax não puderam ser avaliados por eles. Consequentemente, IPSS e Qmax médio no início do estudo são baseados em 13/15 pacientes do Grupo A e 14/15 pacientes do Grupo B

O acesso arterial femoral unilateral (artéria femoral comum direita) foi utilizado em todos os pacientes dos dois grupos. Obteve-se sucesso técnico em 100% dos casos nos dois grupos.

As características do procedimento da EAP em relação ao tempo de procedimento, tempo de fluoroscopia e volume médio da solução de microesferas para ambos os grupos foram semelhantes e apresentadas na Tabela 2. Todos os pacientes receberam alta em até 24 horas da intervenção.

Tabela 2 - EAP – Características do procedimento (EAP) por grupo

Variável	Grupo A	Grupo B	p-valor ¹
Tempo de procedimento (min)	149,6 ± 49,9 (80-260)	157,6 ± 52,4 (103-295)	> 0,20
Tempo de fluoroscopia (min)	46,6 ± 15,5 (24-83)	50,5 ± 15,5 (25-76)	> 0,20
Volume de solução/ microesferas (mL)	11,9 ± 3,8 (6-19)	12,8 ± 4,7 (6-23)	> 0,20

¹p- valores calculados utilizando o Teste U de Mann-Whitney

4.2 Segurança e eventos adversos

Conforme os critérios de terminologia do NIH, não se observou nenhuma complicação grave, classificada conforme os Graus 3, 4 ou 5 (NIH), bem como não houve alteração da função renal.

Qualquer achado diferente foi relatado como evento adverso após EAP. Quatorze pacientes (93,3%) em cada grupo relataram desconforto e dor uretral leve após EAP. No entanto, controlou-se com analgésicos não-opioides e medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides. Além disso, dois pacientes do Grupo A demandaram a utilização de opioides para aliviar a queimação da micção uretral durante as primeiras 48 horas seguintes à embolização.

Os outros eventos adversos observados estão descritos na Tabela 3. Cinco pacientes do Grupo A (33%) e 11 pacientes do Grupo B (73,3%) não apresentaram eventos adversos. Dentre os pacientes que apresentaram eventos adversos, nenhum apresentou mais que 2 eventos. Não houve diferença significativa em relação a eventos adversos comparando os dois Grupos (p = 0,066).

Tabela 3 - Eventos adversos menos comuns (EAP)

Eventos adversos	Grupo A n	Grupo B n
Diarréia	1 (3,3%)	0 (0%)
Hipertermia	1 (3,3%)	0 (0%)
Redução do volume ejaculatório	6 (40%)	1 (3,3%)
Hematuria transitória	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Hematospermia	1 (3,3%)	2 (6,7%)
Sangramento retal autolimitado	5 (33,3%)	0 (0%)

Neste estudo, não foram observadas disfunção erétil ou ejaculação retrógrada relacionada à EAP. Nenhuma lesão de pele ou outras complicações relacionadas com a exposição à radiação foram observadas durante o acompanhamento.

4.3 Seguimento após a EAP

A Tabela 4 apresenta os resultados clínicos e urodinâmicos por grupo de estudo do terceiro ao décimo segundo mês de acompanhamento. Durante o período médio de 15,2 meses, conferiu-se sucesso clínico em 10 pacientes (66,7%) no Grupo A e em 13 pacientes (86,6%) do Grupo B. Três pacientes (2 no Grupo A e 1 no Grupo B) que tinham sondas vesicais para aliviar a RUA foram capazes de urinar espontaneamente na primeira semana seguinte à EAP. Desses pacientes, dois (1 em cada Grupo) mantiveram sintomas leves do trato urinário inferior durante todo o ano de seguimento; o outro apresentou sintomas moderados com IPSS 9 no terceiro mês de seguimento e piora dos sintomas com IPSS 14 no décimo segundo mês de seguimento.

Após 12 meses de seguimento, três pacientes apresentaram piora dos LUTS, tendo sido reiniciada terapia medicamentosa sem sucesso e, após discussão multidisciplinar com a equipe de Urologia, dois desses pacientes do Grupo A foram encaminhados para RTU. O paciente que apresentou melhora clínica no Grupo B foi submetido a um segundo procedimento de EAP com 300-

500 µm microesferas, obtendo, desse modo, sucesso clínico.

Houve melhora, estatisticamente significativa, da média dos parâmetros analisados (IPSS, QoL, volume da próstata e Qmax) após a embolização em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas entre esses (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados clínicos, imaginológicos e urodinâmicos em 3 e 12 meses de acompanhamento

Variável	Grupo A	Grupo B	p-valor ¹
IPSS			
Pré EAP	22,6 ± 5,6 (13-29)	17,2 ± 4,6 (9-24)	0,008
3 meses	4,9 ± 6,3 (0-21)*	3,3 ± 2,6 (0-9)*	> 0,20
12 meses	6,5 ± 7,2 (1-26)*	4,7 ± 4,2 (0-16)*	> 0,20
QoL			
Pré EAP	4,8 ± 0,68 (4-6)	4,7 ± 0,59 (4-6)	> 0,20
3 meses	1,3 ± 1,0 (0-3)*	1,4 ± 0,9 (0-3)*	> 0,20
12 meses	1,9 ± 1,1 (1-4)*	1,3 ± 1,0 (0-3)*	> 0,20
Volume Prostático (g)			
Pré EAP	63,8 ± 16,3 (35-92)	66,7 ± 9,8 (55-82)	> 0,20
3 meses	46,7 ± 12,6 (28-67)*	48,9 ± 7,9 (31-64)*	> 0,20
12 meses	55,0 ± 14,4 (28-79)*	49,3 ± 11,6 (33-81)*	0,1901
Q _{max} (mL/seg)			
Pré EAP	5,2 ± 2,4 (2-10)	4,9 ± 2,7 (1-13)	> 0,20
3 meses	12,5 ± 5,7 (5-25)*	10,7 ± 5,0 (5-21)*	> 0,20
12 meses	12,8 ± 8,1 (4-34)*	13,3 ± 8,4 (2-31)*	> 0,20
PSA (ng/mL)			
Pré EAP	3,8 ± 2,9 (0,7-9,3)	4,0 ± 2,0 (1,6-8,6)	> 0,20
24 horas	94,9 ± 50,1 (15-189)*	94,0 ± 51,7 (20-192)*	> 0,20
3 meses	1,3 ± 0,50 (0,4-2,3)*	2,2 ± 1,4 (0,5-5)*	0,0564
12 meses	1,8 ± 0,9 (0,4-3,3)*	2,3 ± 1,3 (0,6-5)*	> 0,20

¹p-valores calculados utilizando o Teste U de Mann-Whitney

* Significativa diferença comparada com os dados demográficos (pré EAP) utilizando o Teste de Wilcoxon.

4.3.1 Evolução do IPSS, após a EAP

A média de redução percentual do IPSS foi de $76,7\% \pm 40,9\%$ no Grupo A e $79,6\% \pm 18,2\%$ no Grupo B, e $75,6\% \pm 25,8\%$ no Grupo A e $73,6\% \pm 21,3\%$ no Grupo B, a 3 e 12 meses, respectivamente (ambos $p > 0,20$).

Entre os pacientes do Grupo A, a média de IPSS melhorou significativamente de $22,6 \pm 5,6$ no início do estudo para $4,9 \pm 6,3$ ao terceiro mês após EAP ($p = 0,0019$) e, $6,5 \pm 7,2$ ao décimo segundo mês após EAP ($p = 0,0015$).

Entre os pacientes do Grupo B, a média de IPSS melhorou significativamente de $17,2 \pm 4,6$ no início do estudo para $3,3 \pm 2,6$ ao terceiro mês de acompanhamento e $4,7 \pm 4,2$ ao décimo segundo mês de acompanhamento ($p = 0,0010$ para ambos). Em vista disso, não houve diferença estatisticamente significativa no IPSS médio entre os grupos de estudo em 3 meses e 12 meses após EAP (Tabela 4).

O Gráfico 1 ilustra a evolução do IPSS em um ano de seguimento.

Gráfico 1 - Evolução dos sintomas dos pacientes, segundo a média do escore IPSS, após o tratamento pela EAP

A evolução do IPSS de cada paciente ao longo do tempo de seguimento está apresentada no Apêndice A.

4.3.2 Evolução da QoL, após a EAP

O índice de qualidade (QoL) de vida melhorou significativamente de $4,8 \pm 0,68$ no início do estudo para $1,3 \pm 1,0$ aos três meses ($p = 0,0005$) e $1,9 \pm 1,1$ em doze meses de acompanhamento ($p = 0,0006$) no Grupo A; e de $4,7 \pm 0,59$ na linha de base para $1,4 \pm 0,9$ e $1,3 \pm 1,0$ de 3 e 12 meses de acompanhamento no Grupo B (ambos $p = 0,0005$), respectivamente (Tabela 4). Não houve diferença estatisticamente significativa do QoL entre os grupos de estudo em 3 meses e 12 meses após EAP.

O Gráfico 2 ilustra a evolução do QoL em um ano de seguimento.

Gráfico 2 - Evolução da qualidade de vida dos pacientes, segundo a média do índice QoL, após o tratamento pela EAP

A evolução do índice QoL de cada paciente ao longo do tempo de seguimento está apresentada no Apêndice B.

4.3.3 Evolução do PSA após EAP

Em ambos os grupos, o PSA aumentou significativamente na medição após 24 horas da EAP, no entanto, diminuiu para nível significativamente abaixo do valor basal de 3 meses. A diminuição PSA em 3 meses foi mantida em níveis significativamente abaixo do dado demográfico durante os 12 meses de acompanhamento em ambos os grupos (Tabela 4). Não houve diferença estatisticamente significativa na média do PSA entre os grupos de estudo às 24 horas no período de 3 meses e 12 meses após EAP.

O Gráfico 3 ilustra a evolução do PSA em um ano de seguimento.

Gráfico 3 - Evolução do PSA após EAP

A evolução de todos os PSA dosados de cada paciente ao longo do estudo está apresentada no Apêndice C.

4.3.4 Avaliação do jato urinário, após a EAP

No Grupo A, o jato urinário mensurado pelo Qmax aumentou de $5,2 \pm 2,4$ mL/s no início do estudo para $12,5 \pm 5,7$ mL/s aos 3 meses e $12,8 \pm 8,1$ mL/s aos 12 meses de acompanhamento ($p = 0,0007$ para ambos, $p > 0,20$).

entre 3 e 12 meses de acompanhamento). No Grupo B, o Qmax aumentou de $4,9 \pm 2,7$ mL/s no início do estudo para $10,7 \pm 5,0$ mL/s aos 3 meses ($p = 0,0008$) e $13,8 \pm 8,4$ mL/s aos 12 meses de acompanhamento ($p = 0,0012$, $p > 0,20$ entre 3 e 12 meses de acompanhamento). Não houve diferença estatisticamente significativa no Qmax médio entre os grupos de estudo em 3 meses e 12 meses após EAP (Tabela 4).

O Gráfico 4 ilustra a evolução do jato urinário de acordo com o Qmax em um ano de seguimento.

Gráfico 4 - Evolução do jato urinário, avaliado pela média do Qmax, após o tratamento pela EAP

A evolução do Qmax de cada paciente ao longo do tempo de seguimento está apresentada no Apêndice D.

4.3.5 Avaliação por RM do volume prostático, após a EAP

A média de redução do volume da próstata por meio da RM foi de $26,0\% \pm 13,0\%$ no Grupo A e $25,3\% \pm 15,6\%$ no Grupo B, e $17,8\% \pm 19,1\%$ no Grupo A e $25,9\% \pm 19,6\%$ no Grupo B, a 3 e 12 meses, respectivamente (ambos $p > 0,20$). Não houve, tampouco, diferenças significativas no tamanho médio da

próstata entre os dois grupos de estudo durante acompanhamento (Tabela 4). A média volumétrica da próstata no Grupo A aumentou significativamente de $46,7 \pm 12,6$ gramas de 3 meses pós EAP para $55,0 \pm 14,4$ gramas de 12 meses após a embolização ($p = 0,028$).

O Gráfico 5 ilustra a evolução do volume prostático médio por meio da RM em um ano de seguimento

Gráfico 5 - Evolução do volume prostático, avaliado pelo seu valor médio na RM, após o tratamento pela EAP

O volume prostático em gramas, quantificada por meio da RM de cada paciente ao longo do tempo de seguimento, está apresentada no Apêndice E

5 DISCUSSÃO

O desenvolvimento de procedimentos minimamente invasivos para o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior decorrentes do crescimento prostático pela HPB tornou-se importante campo de investigação. A EAP foi reconhecida pela primeira vez pelo potencial terapêutico para HPB por DeMeritt et al.⁴⁴ em 2000, que tratou um paciente com hematúria macroscópica devido à HPB com embolização transarterial das artérias prostáticas usando partículas não esféricas de PVA 150-250 μm . Em 2010, Carnevale et al.^{75,76} relataram o primeiro tratamento intencional de HPB com EAP para dois pacientes com retenção urinária, confirmando a eficácia do procedimento usando microesferas 300-500 μm . Desde então, muitos estudos vêm sendo desenvolvidos sobre a EAP.

Frenk et al.⁷³ observaram que a isquemia do parênquima foi associada à maior redução do volume da próstata após EAP. Bilhim et al.⁶⁴ observaram que o nível de PSA e o volume da próstata apresentaram maiores reduções com partículas de PVA 100 μm e evolução clínica melhor com partículas de 200 μm . Em consonância com esses fatos, recentemente, um estudo controverso sobre tamanhos de agentes embolizantes foi relatado. Esse estudo pré-clínico mostrou que a embolização com microesferas (Embosphere®) de 300-500 μm e 500-700 μm na EAP pode proporcionar melhores resultados clínicos do que as partículas com 100-300 μm ⁷⁷. Este estudo foi considerado controverso pelo fato de acreditar-se que, quanto menor o calibre do agente embolizante, maior a sua penetração distal intra-prostática e, conseqüente maior isquemia do órgão. O uso de agente embolizante de maior calibre, em teoria, proporcionaria oclusão vascular mais proximal e piores resultados.

Embora vários investigadores tenham obtido resultados promissores, a técnica utilizada para EAP não é uniforme em todos os centros, inclusive com relação ao tamanho dos agentes embolizantes utilizados.

Com base no fato de que a isquemia da próstata está associada à maior redução do seu volume, decidiu-se, neste estudo, por utilizar microesferas de menor calibre e verificar a possibilidade dessas microesferas propiciarem maior penetração na próstata, com maior isquemia, maior redução volumétrica e melhor sucesso clínico, sem, contudo, gerar complicações ou outros efeitos indesejáveis.

5.1 Viabilidade técnica

No presente estudo, para avaliar a viabilidade da EAP, padronizou-se utilização do mesmo conceito de sucesso técnico aplicado na EAU descrito por Spies⁷⁸, conforme metodologia. Isto é, a embolização bilateral das artérias prostáticas.

Existem diversos estudos utilizando outras técnicas de EAP⁵⁸⁻⁶³. Carnevale et al.⁷⁵, por exemplo, publicaram em um estudo recente uma nova técnica refinada para alcançar maior isquemia prostática e consequente melhores resultados clínicos. A técnica PErFecTED (Proximal Embolization First, Than Embolize Distal) produziu maior isquemia e infarto da próstata do que o método descrito anteriormente, com melhora clínica dos sintomas urinários inferiores e taxas de recorrência mais baixas que a técnica originalmente descrita pelos autores. Em teoria, a técnica PErFecTED permite que haja a injeção de maior quantidade de agente embolizante na próstata com consequente maior isquemia, redução do volume do órgão e melhora dos sintomas urinários.

Neste trabalho as artérias prostáticas foram identificadas e embolizadas em 100% das vezes (bilateralmente em 30 pacientes), o que confirma a viabilidade da técnica utilizada, bem como o sucesso técnico de 100%. No nosso entendimento, deve-se realizar a EAP, sempre que possível, bilateralmente, visto que essa prática proporciona maior isquemia da próstata e melhores resultados clínicos de curto e médio prazos⁷⁹.

Não ocorreu dificuldade técnica significativa na identificação e cateterismo superseletivo das artérias prostáticas, de modo que não houve diferença entre os grupos. Esse resultado se justifica pelo uso da mesma técnica de cateterismo em ambos os grupos, diferindo apenas na fase da liberação das partículas esféricas, onde utilizamos diferentes dimensões referentes a cada grupo. Ressaltamos que foi utilizada a técnica originalmente descrita, isto é, o posicionamento da extremidade do microcateter o mais próximo da próstata e distalmente aos ramos da bexiga ou reto. Não se realizou a técnica PErFecTED. Isto foi feito na tentativa de evitar qualquer interferência quanto ao posicionamento do microcateter.

5.1.1 Agente embolizante

Existem diversos estudos clínicos publicados na literatura sobre EAP utilizando diferentes materiais com diversos diâmetros e tipos de agentes embolizantes⁵⁶⁻⁶³.

Wang et al.⁶⁰, por exemplo, utilizaram partículas de PVA não esféricas menores que 90 µm, após cateterismo superseletivo distal das artérias prostáticas, obtendo a estase parcial. Após o procedimento, realizavam oclusão do respectivo vaso proximalmente com partículas pouco maiores que 90 µm até estase completa. Tais autores acreditam que a utilização de partículas menores inicialmente é essencial para evitar oclusão proximal precoce das artérias prostáticas e alcançar o objetivo principal da isquemia parenquimatosa do órgão alvo⁶⁰.

Esperava-se que neste estudo houvesse a injeção de maior volume do agente embolizante de menor calibre (100-300 micra; grupo A) em comparação com o grupo B (300-500 micra). Acreditava-se nisto pelo fato das microesferas menores poderem chegar mais profundamente e ocluir ramos vasculares mais distais e, conseqüentemente, necessitando maiores volumes da solução (agente embolizante/meio de contraste) para a embolização eficaz. No entanto, essa possibilidade não foi observada no presente estudo pois o volume médio de suspensão injetada foi semelhante entre os grupos ($p > 0,20$), como evidenciado na Tabela 2. Esta informação nos leva a pensar que outros fatores, além do calibre dos vasos, podem influenciar na escolha do uso do agente embolizante e mais pesquisas deveriam ser realizadas com este intuito.

5.2 Segurança e complicações da EAP

No presente estudo não ocorreram complicações maiores após o procedimento de EAP, classificados como graus 3, 4 ou 5 (NIH - Versão 4.0; edição 28.5.2009), tais como: trombose arterial femoral, impotência sexual, fístula vesicoretal, perfuração da bexiga, hematúria grave, insuficiência renal relacionada ao uso de contraste, abdome agudo, abscesso prostático, sepse ou óbito.

A complicação mais comum nos procedimentos intervencionistas e endovasculares, como cateterismo cardíaco ou arteriografia diagnóstica, é o hematoma inguinal autolimitado. Apesar disso, neste estudo, essa complicação considerada menor também não foi observada.

Os grupos de pacientes deste estudo relataram sintomas semelhantes, como o desconforto durante e após o procedimento, com alívio após utilização de analgésicos não opioides. No entanto, a codeína foi necessária para aliviar a dor em queimação na topografia da uretra durante a micção em 2 pacientes no Grupo A durante a internação. Acreditamos que isto tenha ocorrido pela teórica ideia de que o agente embolizante de menor calibre tenha navegado mais distalmente até o território da uretra prostática.

Nesse estudo, observou-se maior proporção de pacientes que relataram eventos adversos no Grupo A, entretanto, estatisticamente não significativo ($p=0,066$).

A presença de pequena quantidade de sangue na urina, no sêmen ou nas fezes são provavelmente atribuíveis às comunicações arteriais entre a próstata, bexiga, reto e vesículas seminais, o que poderia aumentar o risco de embolização de estruturas não alvo, principalmente quando utilizadas partículas de menor calibre. É notória a predominância dessas descobertas no Grupo A, sendo observados eventos adversos em onze pacientes do grupo e somente quatro no Grupo B, principalmente quando avaliados separadamente. Porém, devido ao pequeno número de pacientes tratados em cada grupo e muitas variáveis analisadas, não é recomendável avaliarmos esses parâmetros separadamente. Talvez, um estudo com maior número de pacientes poderá mostrar significância estatística para essas observações.

No entanto, é válido destacar alto índice de sangramento retal autolimitado observado em cinco pacientes no Grupo A (33%) e nenhum no Grupo B, bem como uma redução do volume ejaculatório observado em seis pacientes no Grupo A (40%) e um no Grupo B (3,3%). Desta forma, dificilmente não se considera a possibilidade de embolização de órgão não alvo, nestes casos do reto e da vesícula seminal. Salientamos que a diminuição do volume ejaculatório também deve estar relacionada ao infarto prostático, pois boa parte do conteúdo ejaculatório é produzido pela próstata.

Em relação à técnica, há duas possibilidades para a embolização de órgão

não alvo: refluxo após estase, relacionado diretamente ao operador ou ao calibre do agente embolizante utilizado; e migração de microesferas através de anastomoses interarteriais entre os respectivos órgãos. Esta segunda hipótese tem relação direta com a escolha do tamanho do agente embolizante e se torna mais plausível neste estudo, pelo fato de utilizarmos a mesma técnica nos dois grupos. Além disso, uma vez que o software *Cone beam computed tomography* não foi utilizado neste estudo, acreditamos que alguns finos vasos não identificados durante a arteriografia possam ter sido embolizados inadvertidamente. De qualquer forma, do ponto de vista clínico, esses eventos adversos foram resolvidos espontaneamente, não necessitando qualquer tratamento adicional.

Nenhum dos pacientes relatou alterações na função erétil. Isto demonstra que as artérias prostáticas não contribuem ou pouco contribuem para a ereção. Também comprova que não houve a embolização inadvertida dos corpos cavernosos e das artérias pudendas internas (principais estruturas responsáveis pela ereção), o que ratifica a precisão da embolização e a segurança da técnica da EAP. Não se observou também ejaculação retrógrada.

Sabe-se que a exposição à radiação ionizante é uma preocupação durante a realização de procedimentos angiográficos. Recentemente, um caso de dermatite induzida pela radiação durante o procedimento de EAP foi relatado⁸⁰. Neste estudo, não houve feridas cutâneas graves ou complicações relacionadas com a exposição à radiação durante o período de acompanhamento. Para evitar lesões de radiação devido ao tempo de fluoroscopia prolongada durante os procedimentos de EAP, considerou-se a utilização de todos os recursos de redução de doses disponíveis, tais como baixas doses nos modos de fluoroscopia, colimadores e capacitores de armazenamento de imagem.

5.3 Eficácia da EAP

5.3.1 PSA

O PSA é uma glicoproteína produzida exclusivamente pela próstata, sendo isolada tanto nas células epiteliais da glândula como no líquido seminal. Isso faz com que esse marcador seja próstata-específico, mas não câncer específico, já que seus níveis séricos se elevam, não só nos casos de adenocarcinoma, mas também em enfermidades benignas locais, como na HPB, infecções ou infartos da próstata⁶. Os infartos e, sobretudo, as infecções agudas da próstata, causam elevações significativas dos níveis séricos de PSA.

Neste sentido, dosou-se o PSA antes da EAP e após 24 horas, com intuito de obter um valor base e a confirmação, ou melhor, um dado objetivo de isquemia prostática após a EAP. Também foi dosado o PSA em 3 e 12 meses após EAP, com finalidade de avaliar a progressão da HPB.

Acreditamos que as microesferas menores tendem a migrar e penetrar mais profundamente na próstata e causar mais isquemia e sintomas relacionados. No entanto, esta hipótese se tornou menos viável quando analisamos os níveis de PSA após procedimento, obtendo resultados semelhantes entre os grupos. Vinte e quatro horas após a embolização, o PSA aumentou mais de 20 vezes em comparação aos valores basais em ambos os grupos ($p > 0,05$). Este aumento está relacionado à prostatite isquêmica em decorrência da embolização e estiveram relacionados à síndrome pós embolização manifestada clinicamente, por meio de dor e desconforto pélvico, durante a internação.

Três meses após a embolização houve tendência para diferença estatística entre os dois grupos (maior redução no Grupo A), com nível de PSA médio reduzindo para $1,3 \pm 0,50$ ng / mL no Grupo A e de $2,2 \pm 1,4$ ng / mL no Grupo B ($p = 0,056$). Essa diminuição representativa do PSA, abaixo dos valores dos dados demográficos, sugere que os danos ao tecido da próstata ocorreram em ambos os grupos. Apesar de não haver diferença estatística significativa entre os grupos, observamos uma maior redução do PSA no Grupo A, com valor de p próximo de 0,05, o que poderia, talvez, justificar uma maior isquemia deste

órgão quando comparado ao Grupo B, pelo menos nos 3 primeiros meses após a EAP.

Doze meses após a embolização, não houve diferença significativa do PSA entre os grupos, contudo, é notório o aumento do PSA médio entre 3 meses e 12 meses no Grupo A, com nível médio de $1,3 \pm 0,50$ ng / mL para $2,8 \pm 0,9$ ng / mL, enquanto no Grupo B o PSA médio aumentou apenas de $2,2 \pm 1,4$ ng / mL para $2,3 \pm 1,3$ ng / mL ($p > 0,20$),

No entanto, os valores de PSA permaneceram significativamente menores do que os valores dos dados demográficos pré EAP em ambos os grupos.

5.3.2 Volume prostático (avaliação pela RM)

Não há padronização nos métodos de imagem utilizados para avaliação da próstata na EAP.

A RM normalmente não é utilizada rotineiramente na avaliação cirúrgica do paciente com HPB. Porém, quando utilizada na avaliação da EAP, suas informações são importantes, pois oferecem dados adicionais ao estudo, assim como a análise do lobo mediano, mensuração volumétrica, caracterização dos nódulos de HPB ou câncer, bem como para avaliação morfológica da pelve⁵⁶. Desta forma, utilizamos a RM em nosso protocolo de estudo.

Vários autores têm obtido sucesso clínico e redução do volume da próstata com a EAP. A porcentagem de redução volumétrica prostática após EAP encontrada na literatura em cerca de seis meses de seguimento varia, por exemplo, desde 18% observado por Bagla et al.⁵⁷, 25% observado por Pisco et al.⁸¹, 33% observado por Carnevale et al.⁵⁵, até 41% observado por Wang⁸³, utilizando diferentes agentes embolizantes e tamanhos variados.

Em nosso estudo, a RM demonstrou redução significativa no volume prostático em ambos os grupos durante o seguimento, quando comparado aos dados demográficos. Independente do volume prostático médio, observou-se redução significativa volumétrica no terceiro mês após o tratamento, com redução média de $26,0\% \pm 13,0\%$ no Grupo A e $25,3\% \pm 15,6\%$ no Grupo B ($p > 0,20$).

Embora partículas menores fossem utilizadas com a teórica ideia do aumento do efeito de isquemia de embolização, a análise da redução volumétrica média do volume da próstata não demonstrou diferença estatística significativa entre os dois grupos, durante o período de seguimento (Tabela 4). Apesar de ter diminuído significativamente em comparação aos dados demográficos pré EAP, o volume da próstata aumentou significativamente entre o terceiro e o décimo segundo mês de acompanhamento no Grupo A ($p = 0,028$). Com efeito, a recanalização da artéria prostática poderia talvez explicar esse crescimento, principalmente após o uso de microesferas menores. Este fator também poderia explicar o aumento do PSA observado neste mesmo grupo de pacientes. Tal hipótese se torna mais plausível caso houvesse também significância estatística no nítido aumento do PSA médio observado entre três e doze meses no Grupo A.

5.3.3 IPSS

Mesmo sendo o IPSS um critério sujeito a críticas e erros na sua aplicação e interpretação, neste estudo definiu-se sucesso clínico o IPSS < 8 e o QoL < 3 no acompanhamento após EAP.

Apesar de 5 pacientes do Grupo A e 2 do Grupo B, não apresentarem IPSS menor que 8 durante o primeiro ano de acompanhamento, essa diferença não foi estatisticamente significativa quando comparada entre os dois grupos. Três pacientes (2 no Grupo A e 1 no Grupo B), utilizando sonda vesical antes da EAP, em decorrência de retenção urinária, foram capazes de urinar espontaneamente na primeira semana após a EAP. No entanto, esses pacientes apresentaram LUTS recorrentes e, desse modo, reiniciaram o tratamento medicamentoso no final de um ano de seguimento. Após 12 meses, dada discussão multidisciplinar com a equipe de Urologia, os dois pacientes que não responderam no Grupo A foram encaminhados para RTU, e o paciente que não respondeu no Grupo B foi submetido a um segundo procedimento EAP com 300-500 μm microesferas com sucesso clínico.

Quando avaliada a média do IPSS, observou-se significância estatística em ambos os grupos aos 3 e 12 meses de acompanhamento em relação aos

seus respectivos dados demográficos pré EAP. Porém os valores médios do IPSS não diferiram significativamente ($p > 0,20$) entre os dois grupos durante o acompanhamento quando comparado entre eles.

É válido salientar que, ao analisar separadamente somente a variável IPSS dos dados demográficos, pode-se observar diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,008$), já que o Grupo A apresentou média de IPSS de 22,6 (sintomas graves) e o Grupo B média de IPSS de 17,2 (sintomas moderados). Essa diferença pode representar uma limitação neste estudo, favorecendo talvez, de alguma forma, um melhor resultado do Grupo B, já que a média do IPPS nesse grupo era menor que no Grupo A. Todavia, não se pode mensurar o impacto desse viés, já que os dois grupos foram semelhantes em todos os outros parâmetros medidos pré EAP, além de não se observar significância estatística entre os grupos durante o seguimento neste parâmetro. Além disso, na tentativa de reduzir esse possível viés, foi realizada análise estatística para avaliar a redução percentual média do IPSS entre os dois grupos. Apesar de observar uma maior redução percentual no Grupo B aos 3 meses de seguimento, esse resultado não foi, também, estatisticamente significativo.

5.3.4 QoL

Os LUTS podem comprometer de forma expressiva a qualidade de vida dos homens por alterar os padrões de sono e as atividades diárias. Assim, considera-se a melhora ou piora da qualidade de vida dos pacientes como um dos critérios mais importantes na avaliação da técnica da EAP e se usa o índice QoL para avaliar esse resultado.

O Gráfico 2 demonstra que, antes do tratamento, os pacientes apresentavam índice de qualidade de vida variando entre regular e péssimo (média QoL de 4,8 no Grupo A e 4,7 no Grupo B). Em paralelo, assim como observado com os sintomas urinários, melhoras significativas no QoL foram obtidas em ambos os grupos aos 3 meses (média QoL de 1,3 no Grupo A e 1,4 no Grupo B) e foram sustentados aos 12 meses de acompanhamento (média QoL de 1,9 no Grupo A e 1,3 no Grupo B).

O QoL não diferiu significativamente entre os dois grupos durante o

acompanhamento, destacando-se apenas discreta piora na qualidade de vida (aumento do QoL) entre o terceiro e o décimo segundo mês no Grupo A, não significativa ($p = 0,063$). Este aumento do QoL poderia corresponder ao aumento considerável do volume da próstata observada no Grupo A entre 3 e 12 meses de pós EAP. Talvez, um número maior de pacientes para análise pudesse demonstrar significância estatística. Entretanto, de maneira geral e independente da técnica utilizada, observou-se que o procedimento de EAP melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

5.3.5 Qmax

Neste estudo, a avaliação do jato urinário foi feita através do valor do Qmax do estudo UDN antes da EAP e do valor do Qmax do estudo pela urofluxometria livre após EAP. Verificou-se que a melhora do jato urinário ocorre, pois, a EAP atua reduzindo o volume prostático de uma forma global inespecífica. Sugere-se que haja uma alteração na consistência prostática pelas áreas de necrose na glândula central, observadas nos exames de RM após EAP⁷³. Este achado poderia justificar a melhor passagem da urina pela uretra melhorando o jato urinário.

Os valores obtidos nesses dois grupos (Tabela 4), com avaliação estatisticamente significativa, são superiores, em termos percentuais, aos encontrados na maior série da literatura⁶⁸.

Ambos os grupos apresentaram melhoras significativas no Qmax durante o seguimento. Essa observação dá suporte ao uso da EAP como alternativa de tratamento de pacientes com sintomas de piora do jato urinário decorrentes de HPB. Contudo, não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos neste estudo ($p > 0,20$).

5.4 Considerações finais

Até o final deste estudo, na literatura mundial não havia sido publicado outros estudos comparando o uso de diferentes dimensões de microesferas (Embosphere®) na EAP para o tratamento dos LUTS decorrentes da HPB em humanos, demonstrando-se, assim, o ineditismo desta pesquisa.

As limitações observadas neste estudo incluem o pequeno número de pacientes, não ser um estudo multicêntrico e o limitado tempo de seguimento.

Acredita-se que a utilização de diferentes técnicas durante a EAP, como, por exemplo, a combinação de diferentes tamanhos de agentes embolizantes, poderia ser outro campo de investigação ao realizar EAP para HPB.

Um maior tempo de acompanhamento poderia oferecer informações adicionais e novos estudos envolvendo um número maior de pacientes devem ser realizados para validar nossas observações.

6 CONCLUSÕES

- A embolização das artérias prostáticas com microesferas de 100-300 μm ou 300-500 μm é uma opção viável, segura e eficaz para o tratamento da HPB, produzindo melhora significativa no IPSS, QoL, volume da próstata, PSA e jato urinário em comparação aos dados demográficos.
- Os resultados clínicos, urodinâmicos, imaginológicos e laboratoriais não demonstraram diferenças significativas entre os grupos de estudo. Porém, os pacientes tratados com microesferas de 100-300 μm apresentaram mais eventos adversos do que aqueles tratados com 300-500 μm .
- O volume da próstata aumentou significativamente no período entre 3 e 12 meses após a EAP no grupo tratado com microesferas 100-300 μm , embora se mantivesse significativamente menor do que os dados demográficos pré EAP.

7 ANEXOS

Anexo A. Aprovação do protocolo de pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do HC-FMUSP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MICROESFERAS DE 100-300 μm E 300-500 μm UTILIZADAS NA EMBOLIZAÇÃO SELETIVA DAS ARTÉRIAS PROSTÁTICAS PARA O TRATAMENTO PRIMÁRIO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA.

Pesquisador Responsável: Francisco César Carnevale

Versão: 2

Pesquisador Executante: Octavio Meneghelli Galvão Gonçalves

CAAE: 09899412.0.0000.0068

Co-autores: Alberto Azoubel Antunes

Instituição: HCFMUSP

Departamento: RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10078

Número do Parecer: 188.179

Data da Relatoria: 23/01/2013 – *ad-referendum*

PROTOCOLO
Local: DR. CARNEVALE
Recebido por: JCSA-03
Data: 31/01/13

Apresentação do Projeto: Esta é uma continuação de um estudo piloto sobre tratamento de hiperplasia benigna mediante tratamento conservador (embolização). Um orçamento foi solicitado dada a perspectiva de despesas expressivas no decurso do estudo, cujo acompanhamento se estenderá até 5 anos: embolização prostática, ultrassonografia abdominal e transretal, ressonância magnética, e mesmo risco de internação. Foi esclarecido que será coberto pelo Instituto de Radiologia.

Objetivo da Pesquisa: Documentar a segurança e eficácia do procedimento, com dois diferentes tamanhos de microesferas, comparativamente à experiência já disponível com alternativas cirúrgicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: O protocolo está bem elaborado e analisa o benefício, notadamente por se tratar de técnica não invasiva. Os riscos são enumerados com base na experiência piloto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Não ficou claro se o Instituto de Radiologia realmente dimensionou os prováveis custos. Entretanto como o proponente é Chefe da Radiologia Intervencionista deste Instituto supõe-se que haja assentimento pleno.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O TCEI enumera diversos riscos significativos, inclusive de reoperação e de morte pelo risco baixo. Sugerimos risco médio.

Recomendações: Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma

Situação do Parecer: APROVADO

Necessita Apreciação da CONEP: NÃO

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 - cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 24 de Janeiro de 2013

Prof. Dr. Carlos Eugênio Guimarães Lima
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- HCFMUSP

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal

1. **NOME:**

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL

LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MICROESFERAS DE 100-300 µm E 300-500 µm UTILIZADAS NA EMBOLIZAÇÃO DAS ARTÉRIAS PROSTÁTICAS PARA O TRATAMENTO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA**

0. PESQUISADOR: Francisco César Carnevale

CARGO/FUNÇÃO: Médico / Pesquisador Responsável INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 69.646

UNIDADE DO HCFMUSP: InRad – Instituto de Radiologia / Departamento de Radiologia + Departamento de Urologia

1. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ **RISCO MÉDIO** ☐
RISCO BAIXO X **RISCO MAIOR** ☐

2. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 (um) ano

Desenho do estudo e objetivo(s):

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa a tratar a enfermidade da qual o Sr. é portador, qual seja, a hiperplasia prostática benigna, que se traduz no aumento volumétrico da próstata e compressão do canal da urina, levando aos sintomas: “urina presa”, ou dificuldade; ou desconforto ao urinar.

Para que o senhor fosse incluído neste protocolo de tratamento deverá ter preenchido os critérios clínicos de inclusão do estudo, que inclui falha no tratamento clínico prévio, ou seja, tentativa de combater os sintomas urinários por meio da utilização de medicamentos via oral. Quando não se tem o resultado esperado com o uso dessas medicações (manutenção das queixas urinárias em vigência da medicação) é necessário o tratamento cirúrgico. Para pacientes com volume prostáticos (tamanho da próstata) iguais ao do senhor (entre 30 e 90 gramas) é realizada uma retirada de até 30% do volume prostático através de raspagem com alca de metal por dentro do canal da urina (ou seja, não há cortes visíveis e o tecido da próstata é retirado pela uretra através de uma alca). Essa cirurgia chama-se prostatectomia transuretral que significa, ao pé da letra, retirada do pedaço da próstata pelo canal da urina. Esta última é considerada, nos dias atuais, o melhor tratamento para próstatas até 100 gramas.

Este estudo propõe outra opção de tratamento, qual seja, a embolização das artérias prostáticas que, trata-se de um procedimento cirúrgico minimamente invasivo explicado no item 2.

Para que o senhor complete os critérios de inclusão desse estudo após a seleção clínica inicial terá que realizar exames pré-operatórios tais como: exame de sangue, estudo urodinâmico e exames de imagem (Ultrassonografia Transretal e Ressonância Magnética, explicados no item 3). Se concordar em participar voluntariamente deste estudo após estes testes, o senhor será submetido a um dos procedimentos cirúrgicos: ressecção transuretral da próstata ou embolização seletiva das artérias prostáticas. A escolha do procedimento será através da randomização, ou seja, uma espécie de sorteio.

Após o procedimento cirúrgico o senhor será acompanhado no ambulatório de urologia, pelo Grupo de Hiperplasia Prostática Benigna, e terá que realizar os mesmos exames que realizou antes do tratamento cirúrgico (exames de sangue, urodinâmica, ultrassonografia e ressonância magnética) com 90 e 365 dias. Os mesmos exames supracitados poderão ser realizados no trigésimo dia (30 dias) caso a equipe responsável pelo seu acompanhamento julgue necessário.

2. Descrição dos procedimentos não rotineiros que serão realizados:

Realização de exame de imagem:

Ultrassonografia transretal para avaliação do volume (tamanho) e da vascularização da próstata (exame bem parecido com aquele da biópsia retal que o Sr. já realizou previamente através do anus) porém a diferença é que será injetada uma substância na veia do antebraço, qual seja contraste microbolhas, para avaliação da circulação prostática.

Do tratamento:

Embolização Seletiva das Arterias Prostáticas: será realizada uma punção na artéria femoral comum direita com agulha após anestesia local, seguida de cateterização da mesma. “Iremos pegar uma artéria, vaso, de seu corpo perto de sua virilha, depois de fazer uma anestesia no local, e colocaremos um aparelhinho por onde será realizada a embolização”. A embolização é o entupimento da circulação da próstata. Ela “morrerá” por falta de sangue, e então, diminuirá de tamanho desobstruindo a passagem do canal da urina. Esse procedimento será realizado sob fluoroscopia que nada mais é do que raios X.

A Ressecção Transuretral da próstata será realizada através de uma alca que entra pela uretra, canal da urina, e remove-se o tecido prostático, sob visão endoscópica direta,

sendo necessário estar anestesiado.

3. Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

Coleta de sangue através de punção da veia do antebraço para avaliação pré-operatória (função renal, eletrólitos, coagulograma e hemograma completo – exames de sangue). Realização de exames de imagem: ultrassonografia transretal para avaliação do tamanho e da vascularização da próstata (exame parecido com aquele da biópsia retal) e ressonância nuclear magnética com injeção de contraste para avaliação do tamanho e da vascularização da próstata (exame realizado para melhor avaliação da próstata). Durante o procedimento: será realizada uma punção periférica da veia do antebraço para administração de contraste.

Os exames listados acima serão realizados em três momentos: pré-operatório, 90 e 365 dias após o procedimento (Embolização Seletiva das Arterias Prostaticas ou Ressecção Transuretral da Prostata).

Eventualmente e a critério da equipe que acompanhara o senhor no pós operatorio que poderá ser realizado os mesmos exames no trigésimo dia pós operatorio (casos de exceção).

4. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Embolização Seletiva das Arterias Prostaticas: trombose da artéria femoral (entupimento da artéria da virilha); necrose da bexiga (falta de sangue na bexiga); impotência sexual; fístula vesicorretal (comunicação da bexiga com o reto, com saída de urina pelo ânus); necrose da uretra prostática (falta de sangue para o canal da urina); abdome agudo (dor na barriga com possibilidade de ter de ser operado); abscesso prostático (formação de pus na região da próstata com possibilidade de ser operado); sepse (quadro de infecção generalizada com risco de morte).

Ressecção Transuretral da Prostata: síndrome de RTU (distúrbios cardiovasculares, neurológicos e renais); incontinência urinaria precoce e tardia (perda involuntária da urina); estenose da uretra (estreitamento de um segmento da uretra, que pode resaltar em diminuição ou mesmo interrupção da passagem da urina); infecção urinaria; retenção urinaria aguda causada por coágulos sanguíneos (entupimento transitório do canal urinário por sangue coagulado); impotência sexual; ejaculação retrógrada; e necessidade de transfusão sanguínea.

5. Benefícios para o participante:

Embolização Seletiva das Arterias Prostaticas: menor tempo de internação hospitalar; procedimento menos doloroso; mínimo risco de perda sanguínea; não há necessidade de transfusão sanguínea; retorno precoce das atividades laborais; menor risco de estenose de uretra (não há manipulação da uretra); e não alteração da função sexual.

6. Não há procedimento alternativo.

Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O principal investigador é o Dr. Francisco Cesar Carnevale, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255. São Paulo, SP. CEP: 05403-001, Telefone(s) 3069-6442 / 3069-7078 / ou no BIP 3444-4545 (Cod.: 1051844).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética das pesquisas, entre em

contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar. Telefone 3069-6442, ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442, ramal 26 – email: cappesq@hcnet.usp.br.

8. É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade do seu tratamento no Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

9. Direito de Confidencialidade:

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgadas as identificações de nenhum paciente.

10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores.

11. Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12. Em caso de dano pessoal, diretamente causados pelos procedimentos ou tratamento propostos neste estudo (nexo casual comprovado), o participante tem direito a tratamento médico no Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, bem como as indenizações legalmente estabelecidas.

13. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o “ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MICROESFERAS DE 100-300 µm E 300-500 µm UTILIZADAS NA EMBOLIZAÇÃO DAS ARTÉRIAS PROSTÁTICAS PARA O TRATAMENTO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA”.

Eu discuti com Dr. Francisco Cesar Canevale sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura legal do paciente/ Representante legal

Data: ____/____/____

Assinatura da Testemunha

Data: ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável pelo projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntaria o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do Responsável pelo Estudo

Data: ____/____/____

Anexo C. *Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS - International Prostatic Symptom Score) e Quality of Life (QOL)*

	Nenhuma	Menos de 1 vez em cada 5	Menos que a metade das vezes	Cerca da metade das vezes	Mais que a metade das vezes	Quase sempre	
1. No último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar a bexiga, após terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5	
2. No último mês, quantas vezes você teve de urinar novamente menos de 2 horas após ter urinado?	0	1	2	3	4	5	
3. No último mês, quantas vezes você observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?	0	1	2	3	4	5	
4. No último mês, quantas vezes você observou que foi difícil conter a urina?	0	1	2	3	4	5	
5. No último mês, quantas vezes você observou que o jato urinário estava fraco?	0	1	2	3	4	5	
6. No último mês, quantas vezes você teve de fazer força para começar a urinar?	0	1	2	3	4	5	
	Nenhuma	1 vez	2 vezes	3 vezes	4 vezes	5 ou + vezes	
7. No último mês, quantas vezes, em média, você teve que se levantar à noite para urinar?	0	1	2	3	4	5	
	Feliz	Bem	Em geral bem	Regular	Desconforto	Infeliz	Terrível
Se você permanecer o resto da vida com a condição urinária atual, como você se sentirá?	0	1	2	3	4	5	6

8 REFERÊNCIAS

1. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001;58(6 Suppl 1):5-16.
2. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*. 2004; 6(Suppl 9):S3-S10.
3. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1989;15(Suppl 2):33-50.
4. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474-9.
5. Lytton B, Emery JM, Harvard BM. The incidence of benign prostatic obstruction. *J Urol*. 1968;99(5):639-45.
6. Roehborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. *Campbell's urology*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2002. p.1297-336.
7. Antunes AA, Srougi M, Dall'oglio MF, Vicentini F, Paranhos M, Freire GC. The role of BPH, lower urinary tract symptoms, and PSA levels on erectile function of Brazilian men who undergo prostate cancer screening. *J Sex Med*. 2008;5(7):1702-7.
8. Juniewicz PE, Berry SJ, Coffey DS, Strandberg JD, Ewing LL. The requirement of the testis in establishing the sensitivity of the canine prostate to develop benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1994;152(3):996-1001.
9. Sidney S, Quesenberry C Jr, Sadler MC, Lydick EG, Guess HA, Cattolica EV. Risk factors for surgically treated benign prostatic hyperplasia in a prepaid health care plan. *Urology*. 1991;38(1 Suppl):13-9.
10. Sagnier PP, MacFarlane G, Richard F, Botto H, Teillac P, Boyle P. Results of an epidemiological survey using a modified American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in France. *J Urol*. 1994;151(5):1266-70.
11. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhouser ML, Weiss N, Goodman P, Antvelink CM, Penson DF, Thompson IM. 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.
12. Fowke JH, Murff HJ, Signorello LB, Lund L, Blot WJ. Race and socioeconomic status are independently associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008;180(5):2091-6.
 13. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1994;152(1):115-9.
 14. Beier-Holgersen R, Bruun J. Voiding pattern of men 60 to 70 years old: population study in an urban population. *J Urol*. 1990;143(3):531-2.
 15. Christensen MM, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia and indications for therapeutic intervention. *Urol Clin North Am*. 1990;17(3):509-16.
 16. Pavone-Macaluso M. Symptomatology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1991;20(Suppl 1):41-3.
 17. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, Djavan B, Hoefner K, Vela Navarrete R, Nordling J, Roehrborn C, Schulman C, Teillac P, Tubaro A, Nickel JC, et al. Benign prostatic hyperplasia. A progressive disease of aging men. *Urology*. 2003;61(2):267-73.
 18. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention. *Eur Urol*. 2006;50(5):969-79.
 19. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):530-47.
 20. Fowler FJ. Patient reports of symptoms and quality of life following prostate surgery. *Eur Urol*. 1991;20(Suppl 1):44-9.
 21. Sagnier PP, MacFarlane G, Teillac P, Botto H, Richard F, Boyle P. Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community. *J Urol*. 1995;153(3 Pt 1):669-73.

22. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign Prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148(5):1549-57.
23. 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.
24. Lepor H. The evolution of alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*. 2006;8(Suppl 4):S3-S9.
25. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, Vaughan D, Pappas F, Taylor A, Binkowitz B, Ng J, and the Finasteride Study Group 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.
26. Mebust WK. Transurethral prostatectomy. *AUA Update Series*. 1994;13:142-7.
27. Steg A, Ackerntan R, Gibbons R, et al. Surgery in BPH. In Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C, et al. *The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. Genova: World Health Organization; 1991. p.201-21.
28. Neal DE. Prostatectomy--an open or closed case. *Br J Urol*. 1990;66(5):449-54.
29. Kuntz RM. Current role of Lasers in the treatment of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Eur Urol*. 2006;49(6):961-9.
30. Kuntz RM. Laser treatment of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2007;25(3):241-7.
31. Armitage JN, Cathcart PJ, Rashidian A, De Nigris E, Emberton M, van der Meulen JH. Epithelializing stent for benign prostatic hyperplasia: a systematic review of the literature. *J Urol*. 2007;177(5):1619-24.
32. Abbou CC, Payan C, Viens-Bitker C, Richard F, Boccon-Gibod L, Jardin A, Bertoun D, Le Duc A, Fermanian J, Thibault P. Transrectal and transurethral

- hyperthermia versus sham treatment in benign prostatic hyperplasia: a double-blind randomized multicentre clinical trial. The French BPH Hyperthermia. *Br J Urol*. 1995;76(5):619-24.
33. Dahlstrand C, Waldén M, Geirsson G, Pettersson S. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up. *Br J Urol*. 1995;76(5):614-8.
 34. De La Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL, Kiemeney LA, Debruyne FM, Pilar Laguna M. Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int*. 2003;92(7):713-8.
 35. Madersbacher S, Schatzl G, Djavan B, Stulnig T, Marberger M. Long-term outcome of transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2000;37(6):687-94.
 36. Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schulman CC. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol*. 2003;44(1):89-93.
 37. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A, et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*. 2003;62:259-64.
 38. Sakr M, Eid A, Shoukry M, Fayed A. Transurethral ethanol injection therapy of benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up. *Int J Urol*. 2009;16(2):196-201.
 39. Mitchell ME, Waltman AC, Athanasoulis CA, Kerr WS Jr, Dretler SP. Control of massive prostatic bleeding with angiographic techniques. *J Urol*. 1976;115:692-5.
 40. Bischoff W, Goerttler U. Successful intra-arterial embolization of bleeding carcinoma of the prostate. *Urologe A*. 1977;16:99-102.

41. Nadalini VF, Positano N, Bruttini GP, Medica M, Fasce L. Therapeutic occlusion of the hypogastric arteries with isobutyl-2-cyanoacrylate in vesical and prostatic cancer. *Radiol Med*. 1981;67(1-2):61-6.
42. Appleton DS, Sibley GN, Doyle PT. Internal iliac artery embolisation for the control of severe bladder and prostate haemorrhage. *Br J Urol*. 1988;61(1):45-7.
43. DeMeritt JS, Elmasri FF, Esposito MP, Rosenberg GS. Relief of benign prostatic hyperplasia-related bladder outlet obstruction after transarterial polyvinyl alcohol prostate embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11(6):767-70.
44. Michel F, Dubruille T, Cercueil JP, Paparel P, Cognet F, Krause D. Arterial embolization for massive hematuria following transurethral prostatectomy. *J Urol*. 2002;168:2550-1.
45. Barbieri A, Simonazzi M, Marcato C, Larini P, Barbagallo M, Frattini A, Cortellini P. Massive hematuria after transurethral resection of the prostate: management by intra-arterial embolization. *Urol Int*. 2002;69(4):318-20.
46. Rastinehad AR, Caplin DM, Ost MC, VanderBrink BA, Lobko I, Badlani GH, Weiss GH, Kavoussi LR, Siegel DN. Selective arterial prostatic embolization (SAPE) for refractory hematuria of prostatic origin. *Urology*. 2008;71(2):181-4.
47. Tan L, Venkatesh SK, Consigliere D, Heng CT. Treatment of a patient with post-TURP hemorrhage using bilateral SAPE. *Nat Rev Urol*. 2009;6(12):680-5.
48. Faintuch S, Mostafa EM, Carnevale FC, Ganguli S, Rabkin DJ, Goldberg SN. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia in a canine model. *J Vasc Intervent Radiol*. 2008;19(Suppl 2):S7.
49. Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Lima JR, Luis L, García-Martínez V, López-Sánchez C, Usón J, Maynar M. Benign prostatic hyperplasia: transcatheter arterial embolization as potential treatment--preliminary study in pigs. *Radiology*. 2008;246(3):783-9.

50. Jeon GS, Won JH, Lee BM, et al. The effect of transarterial prostate embolization in hormone-induced benign prostatic hyperplasia in dogs: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(3):384-90.
51. Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Díaz-Güemes I, López-Sánchez C, Usón J, Maynar M. Transarterial prostatic embolization: initial experience in a canine model. *AJR*. 2011;197:495-501.
52. Carnevale FC, Antunes AA, da Motta Leal Filho JM, de Oliveira Cerri LM, Baroni RH, Marcelino AS, Freire GC, Moreira AM, Srougi M, Cerri GG. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary results in two patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(2):355-61.
53. Carnevale FC, da Motta Leal Filho JM, Antunes AA, et al. Midterm follow-up after prostate embolization in two patients with benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(6):1330-3.
54. Pisco JM, Pinheiro LC, Bilhim T, Duarte M, Mendes JR, Oliveira AG. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(1):11-9.
55. Carnevale FC, da Motta Leal Filho JM, Antunes AA, Baroni RH, Marcelino AS, Cerri LM, Yoshinaga EM, Cerri GG, Srougi M. Quality of life and clinical symptom improvement support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:535-42.
56. Qiang Li, Feng Duan, Mao-Qiang Wang, Guo-Dong Zhang, Kai Yuan. Prostatic arterial embolization with small sized particles for the treatment of lower urinary tract symptoms due to large benign prostatic hyperplasia: preliminary results. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(15):2072-7.
57. Bagla S, Martin CP, van Breda A, Sheridan MJ, Sterling KM, Papadouris D, Rholl KS, Smirniotopoulos JB, van Breda A. Early results from a United States trial of prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(1):47-52.

58. Isaacson AJ, Raynor MC, Yu H, Burke CT. Prostatic artery embolization using embosphere microspheres for prostates measuring 80-150 cm³: early results from a US Trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(5):709-14.
59. Wang M, Guo L, Duan F, Yuan K, Zhang G, Li K, Yan J, Wang Y, Kang H. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia: a comparative study of medium and large volume prostates. *BJU Int*. 2016;117(1):155-64.
60. Wang MQ, Wang Y, Yan JY, Yuan K, Zhang GD, Duan F, Li K. Prostatic artery embolization for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia in men ≥ 75 years: a prospective single-center study. *World J Urol*. 2016;34(9):1275-83.
61. Kurbatov D, Russo GI, Lepetukhin A, Dubsky S, Sitkin I, Morgia G, Rozhivanov R, Cimino S, Sansalone S. Prostatic artery embolization for prostate volume greater than 80 cm³: results from a single-center prospective study. *Urology*. 2014;84(2):400-4.
62. Yuan-an Gao, Yan Huang, Rui Zhang, Yu-dong Yang, Qing Zhang, Min Hou, Yi Wang. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate - a prospective, Randomized, and Controlled Clinical Trial. *Radiology*. 2014;270:3.
63. Bilhim T, Pisco J, Pereira JA, Costa NV, Fernandes L, Campos Pinheiro L, Duarte M, Oliveira AG. Predictors of clinical outcome after prostate artery embolization with spherical and nonspherical polyvinyl alcohol particles in patients with benign prostatic hyperplasia. *Radiology*. 2016;281(1):289-300.
64. Bilhim T1, Pisco J, Campos Pinheiro L, Rio Tinto H, Fernandes L, Pereira JA, Duarte M, Oliveira AG. Does polyvinyl alcohol particle size change the outcome of prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia? Results from a single-center randomized prospective study. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(11):1595-602.e1.
65. Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, Merland JJ, Ravina JH, Rymer R. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology*. 2000;215:428-31.

66. Goodwin SC, Vedantham S, McLucas B, Forno AE, Perella R. Preliminary experience with uterine artery embolization for uterine fibroids. *J Vasc Intervent Radiol*. 1997;8;517-26.
67. Pelage JP, Laurent A, Wassef M, Bonneau M, Germain D, Rymer R, Flaud P, Martal J, Merland JJ. Uterine artery embolization in sheep: comparison of acute effects with polyvinyl alcohol particles and calibrated microspheres. *Radiology*. 2002;224:436-45.
68. Worthington-Kirsch RL, Popky GL, Hutchins FL Jr. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: quality-of-life assessment and clinical response. *Radiology*. 1998;208:625-9.
69. Joffre F, Tubiana JM, Pelage JP, Groupe FEMIC. FEMIC (Fibromes Embolisés aux MICrosphères calibrées): uterine fibroid embolization using tris-acryl microspheres. A french multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004;27(6);600-6.
70. Bilhim T, Pisco JM, Duarte M, Oliveira AG. Polyvinyl alcohol particle size for uterine artery embolization: a prospective randomized study of initial use of 350-500 µm particles versus initial use of 500-700 µm particles. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(1):21-7.
71. Worthington-Kirsch R, Fueredi G, Goodwin S, Machan L, Niedzwiecki G, Reidy J, Spies J, Walker W. Polyvinyl alcohol particle size for uterine artery embolization. *Radiology*. 2001;218:605-6.
72. Yu SC, Lok I, Ho SS, Tong MM, Hui JW. Comparison of clinical outcomes of tris-acryl microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(9):1229-35.
73. Frenk NE, Baroni RH, Carnevale FC, Gonçalves OM, Antunes AA, Srougi M, Cerri GG. MRI findings after prostatic artery embolization for treatment of benign hyperplasia. *Am J Roentgenol*. 2013;203:813-21.
74. Moreira AM, Marques CF, Antunes AA, Nahas CS, Nahas SC, de Gregorio Ariza MA, Carnevale FC. Transient ischemic rectitis as a potential complication after prostatic artery embolization: case report and review of

- the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36:1690-4.
75. Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA. The “PErFecTED technique”: proximal embolization first, then embolize distal for benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(6):1602-5.
 76. Schäfer W, Abrams P, Liao LM, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P, International Continence Society. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry and pressureflow studies. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(3):261-74.
 77. Brook OR, Faintuch S, Brook A, Goldberg SN, Rofsky NM, Lenkinski RE. Embolization therapy for benign prostatic hyperplasia: influence of embolization particle size on gland perfusion. *J Magnetic Resonance Imag*. 2013;38:380-7.
 78. Spies JB. Uterine artery embolization for fibroids: understanding the technical causes of failure. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(1):11-4.
 79. Bilhim T, Pisco JM, Rio Tinto H, Fernandes L, Campos Pinheiro L, Duarte M, Pereira JA, Oliveira AG, O'Neill J. Unilateral versus bilateral prostatic arterial embolization for lower urinary tract symptoms in patients with prostate enlargement. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(2):403-11.
 80. Laborda A, de Assis AM, Ioakeim I, Sánchez-Ballester M, Carnevale FC, de Gregorio MA. Radiodermatitis after prostatic artery embolization: case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38:755-9.
 81. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, Pereira J, Oliveira AG. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol*. 2013;23:2561-72.
 83. Wang M, Guo L, Duan F, Yuan K, Zhang G, Li K, Yan J, Wang Y, Kang H, Wang Z. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms as a result of large benign prostatic hyperplasia: a prospective single-center investigation. *Int J Urol*. 2015;22(8):766-72.

APÊNDICES

Apêndice A. Evolução do ipss de cada paciente ao longo do estudo

IPSS							
100-300µm				300-500µm			
Paciente	Pré EAP	3 meses	12 meses	Paciente	Pré EAP	3 meses	12 meses
01	*	7	14	01	21	4	3
02	*	9	5	02	24	3	3
03	22	2	2	03	14	2	1
04	21	2	3	04	9	1	1
05	28	4	3	05	*	3	0
06	24	1	4	06	20	1	1
07	24	2	12	07	18	9	7
08	29	17	26	08	22	4	16
09	25	0	1	09	19	1	7
10	28	2	5	10	23	4	6
11	25	0	2	11	13	8	8
12	14	21	1	12	12	5	3
13	14	3	1	13	12	0	1
14	13	2	3	14	17	4	7
15	27	1	16	15	17	1	6

0 = Feliz; 1 = Bem; 2 = Em geral bem; 3 = Regular; 4 = Desconforto; 5 = Infeliz; 6 = Terrível.

* Paciente com sonda vesical de demora.

Apêndice B. Evolução do QoL de cada paciente ao longo do estudo

QoL							
100-300µm				300-500µm			
Paciente	Pré EAP	3 meses	12 meses	Paciente	Pré EAP	3 meses	12 meses
01	6	0	1	01	5	1	0
02	6	2	1	02	4	1	1
03	5	1	2	03	5	1	0
04	5	1	1	04	5	1	1
05	5	1	1	05	6	3	0
06	5	1	2	06	5	0	0
07	5	1	4	07	4	3	2
08	5	3	4	08	5	1	1
09	4	0	1	09	4	1	3
10	4	1	3	10	5	1	2
11	4	0	1	11	5	2	2
12	4	3	2	12	5	2	2
13	5	2	1	13	4	0	1
14	4	1	1	14	4	2	2
15	5	2	3	15	5	2	3

0 = Feliz; 1 = Bem; 2 = Em geral bem; 3 = Regular; 4 = Desconforto; 5 = Infeliz; 6 = Terrível.

Apêndice C. Evolução do PSA total de cada paciente ao longo do estudo

PSA									
100-300µm					300-500µm				
Paciente	Pré EAP	24 horas	3 meses	12 meses	Paciente	Pré EAP	24 horas	3 meses	12 meses
01	1,2	28,1	1,3	2,4	01	4,4	64,73	2,28	2,3
02	8,1	97,2	0,7	0,8	02	1,77	192	2,63	1,17
03	8,75	77,64	2,25	3,31	03	8,6	111,3	1,2	1,15
04	3,35	139,6	1,93	2,63	04	5,82	45,62	0,48	1,27
05	9,31	115,3	1,23	2,93	05	2,83	19,91	0,59	0,59
06	0,68	15,0	0,36	0,39	06	2,45	143	1,03	1,04
07	4,09	72,0	0,88	1,37	07	4,63	80,94	1,62	2,57
08	2	149	1,5	1,8	08	2,3	68,2	2,8	4,8
09	6	108,3	1,38	1,55	09	2,9	116,9	2,1	3,5
10	2,2	39	1,54	2,39	10	5,38	185	1,57	3,58
11	1,6	54	0,96	1,88	11	3,32	39,64	4,69	3,52
12	4,94	189	1,62	2,28	12	1,63	58,12	5,12	1,46
13	1,3	87,11	1,66	1,2	13	7,3	135,5	0,92	1,58
14	2,8	92	1,1	1,1	14	3,94	78	2,54	1,5
15	1,39	160	0,84	0,37	15	3,18	71	4	3,8

0 = Feliz; 1 = Bem; 2 = Em geral bem; 3 = Regular; 4 = Desconforto; 5 = Infeliz; 6 = Terrível.

Apêndice D. Evolução do Qmax de cada paciente ao longo do estudo

QMAX							
100-300um				300-500um			
Paciente	Pré EAP	3 meses	12 meses	Paciente	Pré EAP	3 meses	12 meses
01	5,6	8,2	8,2	01	6,9	13,7	15,5
02	10	16	16	02	3	10	10
03	7	7	7	03	6,2	13,7	27,9
04	4	5	8,9	04	5,2	5	16,6
05	3	5	10	05	1	6	31
06	4	17,1	11,5	06	5,8	12,68	12,6
07	3	7,2	5	07	5	6	6
08	3,3	9,8	4	08	2,9	5	5
09	8,6	12	34,4	09	3	8	2
10	4	17	11	10	3	9	9
11	5	11	7,2	11	12,8	20,8	18
12	8,6	25	25,9	12	6	8	6
13	5,5	17	12,1	13	4	17,8	17
14	4	12,6	12,6	14	4	17,5	17,1
15	2	17,6	17,6	15	4	8	6

Apêndice E. Evolução do volume prostático de cada paciente ao longo do estudo

100-300µm				300-500 µm			
	Pré EAP (g)	3 meses (g)	12 meses (g)		Pré EAP (g)	3 meses (g)	12 meses (g)
1	72,8	66,9	79,4	1	60	53,7	48,3
2	68,8	38,9	38,1	2	81	50	51,4
3	74,8	55,6	64,1	3	80	57,6	49
4	83,8	58	69,2	4	80,8	52,4	49,7
5	91,9	57,7	56,1	5	59,9	45,6	38,3
6	35,4	28,1	*	6	55,1	57,8	57
7	62	41,2	54,4	7	55,7	44,3	46,6
8	65	45,4	46,5	8	64,9	63,5	80,5
9	85,8	67,3	71,5	9	65,50	45	40,2
10	52,8	39,5	40,5	10	59,9	44,3	44,7
11	57	37,4	59,1	11	64	52	55
12	55	34	28,1	12	55,9	40,2	42,8
13	45,9	49,6	50,7	13	80,2	31,4	47,7
14	42,9	30,1	30,1	14	72	48,5	32,6
15	63	51,4	57,2	15	65,4	47	62,7

* Paciente com implante coclear (contra-indicação para realização do exame de RM).

Apêndice F. Trabalhos publicados em anais de congressos e revistas contendo pacientes deste estudo

Carnevale FC, da Motta Leal Filho JM, Antunes AA, Cerri LM, Baroni RH, Marcelino AZ, Freire GC, **Gonçalves OM**, Yoshinaga EM, Cerri GG, Srougi M. Abstract no. 3: Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. In: SIR, 2012, San Francisco. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2012;23:S4-S4.

da Motta Leal Filho JM, Carnevale FC, Antunes AA, **Gonçalves OM**, Baroni RH, Cerri LM, Marcelino AZ, Freire GC, Srougi M, Cerri GG. Abstract No. 77: Relevant angiographic findings during prostatic arterial embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. In: SIR, 2012, San Francisco. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2012;23:S34-S34.

Carnevale F, Motta Leal Filho JM, Antunes AA, Cerri LMO, Marcelino ASZ, Freire GC, Baroni RH, **Gonçalves OMG**, Yoshinaga EM, Srougi M, Cerri GG. 1402.2 Quality of life and symptoms relief support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. In: CIRSE 2012, 2012, Lisboa. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. Viena: CIRSE. 2012;35:S156-S156.

Muracca E, **Gonçalves OMG**, da Motta Leal Filho JM, Nakano E, Marchini G, Reis S, Baroni R, Carnevale FC, Cerri GG, Srougi M, Antunes AA. 1998 - Magnetic Resonance Analysis of Prostatic Volume after Prostatic Artery Embolization (PAE) for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). In: American Urological Association (AUA), 2013, San Diego. *Journal of Urology*. 2013;189:e820-e820.

Apêndice G. Trabalho publicado recentemente relacionado a esta tese

Gonçalves OM, Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA, Rodrigues VC, Srougi M, Comparative Study Using 100-300 Versus 300-500 μm Microspheres for Symptomatic Patients Due to Enlarged-BPH Prostates. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(10):1372-8. doi: 10.1007/s00270-016-1443-x.