WESLEY DE OLIVEIRA RIBEIRO

**Quantificação do colágeno na camada muscular
da bexiga de pacientes com obstrução
infravesical por hiperplasia prostática benigna:
correlação com parâmetros urodinâmicos**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Cirurgia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Urologia

Orientador: Dr. Cristiano Mendes Gomes

São Paulo

2004

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Wesley de Oliveira

Quantificação do colágeno na camada muscular da bexiga de pacientes com obstrução infravesical por hiperplasia prostática benigna : correlação com parâmetros urodinâmicos / Wesley de Oliveira Ribeiro. -- São Paulo, 2004.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Urologia.

Orientador: Cristiano Mendes Gomes.

Descritores: 1.OBSTRUÇÃO DO COLO DA BEXIGA 2.HIPERPLASIA PROSTÁTICA/cirurgia 3.COLÁGENO 4.MÚSCULO LISO 5.MATRIZ EXTRACELULAR 6.URODINÂMICA 7.PREVALÊNCIA 8.PROSTATECTOMIA/métodos 9.ESTUDOS PROSPECTIVOS

USP/FM/SBD-271/04

“Geralmente descobrimos o que fazer percebendo aquilo que não devemos fazer. E provavelmente aquele que nunca cometeu um erro nunca fez uma descoberta.”

Samuel Smiles

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.”

Cora Coralina

Dedicatória

À minha esposa Adriane, paixão da adolescência, concretizada em sólido relacionamento de amor, cumplicidade e dedicação mútua.

À minha filha Beatriz, a mais nova paixão da minha vida e meu incentivo de continuar lutando e perseverando.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sami Arap, exemplo de competência e dedicação acadêmica, por ter me recebido de maneira fraterna e cordial na Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da USP e pela oportunidade de poder ter realizado este trabalho.

Ao Dr. Cristiano Mendes Gomes, pela orientação precisa e segura, incentivo, disponibilidade, convívio, ajuda e amizade na elaboração desta dissertação.

À Profa. Dra. Elia Garcia Caldini, chefe do Laboratório de Biologia Celular (LIM-59/FMUSP), pela disponibilidade de utilização dos meios e dependências do Laboratório para realização da etapa de análise histológica deste trabalho e pelas inestimáveis sugestões e ajuda na realização e revisão deste trabalho.

À Dra. Cláudia Naves Battlehner, pesquisadora do Laboratório de Biologia Celular (LIM-59/FMUSP), pelo auxílio e orientação na fase de análise histológica deste trabalho.

Ao Dr. Marcio Mendes Gomes, patologista do HC-FMUSP, pelo auxílio na avaliação descritiva das biopsias e sugestões na revisão deste trabalho.

À Dra. Mônica, do Laboratório de Oncologia da FMUSP, pelo auxílio na realização das fotografias microscópicas.

Aos Profs. Drs. Geraldo de Campos Freire e Flávio Trigo-Rocha e Dr. Leopoldo Alves Ribeiro Filho, participantes da Banca Examinadora de Qualificação, pelas valiosas sugestões e contribuições para a melhoria deste trabalho.

Aos funcionários do Laboratório de Biologia Celular (LIM-59/FMUSP) pelo auxílio na viabilização deste trabalho.

Ao Dr. Rogério Matos de Araújo, pela troca de experiências e pela amizade.

À minha esposa e meus familiares, pelo amor, apoio, incentivo e por saberem compreender os momentos de ausência necessários para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais Alvino e Faraildes e a minha irmã Wesleyne, pelo carinho, incentivo, reconhecimento e por terem participado de forma decisiva na minha formação de caráter e profissional.

Ao meu sogro Edison e sogra Elisabeth pela colaboração, apoio e incentivo.

Ao Dr. Jorge Salim Ruston Jr., pela amizade, incentivo e companheiro de trabalho.

À Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva, pelo carinho, profissionalismo e auxílio dispensado aos pós-graduandos.

À Sra. Maria Helena Vargas, pela seu caráter prestativo, disponibilidade, competente revisão e formatação deste trabalho.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a minha formação como médico e urologista.

Esta dissertação está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	01
1.1	Considerações gerais	02
1.2	Considerações anatômicas e fisiológicas da bexiga	09
1.3	Alterações da matriz extracelular	12
2	OBJETIVOS	19
3	MÉTODOS	21
3.1	Seleção dos pacientes	22
3.2	Estudo urodinâmico	23
3.3	Procedimento cirúrgico e obtenção da biopsia vesical dos pacientes	26
3.4	Amostras vesicais para comparações histológicas - Grupo controle ..	26
3.4.1	Procedimento cirúrgico e obtenção da biopsia vesical dos controles	27
3.5	Processamento do material para microscopia de luz	27
3.5.1	Coloração pelo método da picrossírius-polarização	27
3.6	Morfometria	29
3.7	Análise dos resultados	31
3.8	Análise estatística	31
4	RESULTADOS	33
4.1	Dados clínicos	34
4.2	Avaliação urodinâmica	35
4.2.1	Cistometria de enchimento	35
4.2.2	Estudo miccional (fluxo/pressão)	36
4.2.2.1	Contratilidade detrusora	37
4.3	Achados histológicos	39
4.3.1	Análise qualitativa dos fragmentos de biopsia vesical	39
4.3.2	Análise quantitativa dos fragmentos de biopsia vesical	45
4.3.2.1	Comparação dos pacientes e controles em relação à idade	46

4.4	Correlação de variáveis histológicas e dados clínicos e urodinâmicos entre os pacientes	48
4.4.1	Variáveis histológicas e capacidade vesical	48
4.4.2	Variáveis histológicas e complacência vesical.....	49
4.4.3	Variáveis histológicas e hiperatividade detrusora	50
4.4.4	Variáveis histológicas e índice de obstrução infravesical	51
4.4.5	Variáveis histológicas e índice de contratilidade detrusora	51
4.5	Impacto da retenção urinária nas variáveis histológicas e parâmetros urodinâmicos	51
5	DISCUSSÃO	55
6	CONCLUSÕES	72
7	ANEXOS	74
8	REFERÊNCIAS	79

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

C	complacência vesical
CC _{máx}	capacidade cistométrica máxima
Da	Dalton
DP	Desvio Padrão
Endo/M	proporção de endomísio em relação ao músculo
Epi/M	proporção de epimísio em relação ao músculo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Fr	French
HC	Hospital das Clínicas
HD	Hiperatividade Detrusora
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
ICD	Índice de Contratilidade Detrusora
ICSI	Sociedade Internacional de Continência
IOV	Índice de Obstrução Infravesical
IPSS	Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (“International Prostate Symptoms Score”)
MEC	matriz extracelular
n	número de pacientes
OIV	Obstrução Infravesical
p	nível de significância
P+E/M	proporção de perimísio mais endomísio em relação ao músculo

pabd	pressão abdominal
pdet	pressão detrusora
pdetCC _{máx}	pressão detrusora ao fim do enchimento vesical
pdetQ _{máx}	pressão detrusora no fluxo máximo
Peri/M	proporção de perimísio em relação ao músculo
PSA	antígeno prostático específico
PTV	prostatectomia transvesical
pves	pressão intravesical
Q _{máx}	fluxo máximo
r	qualidade do ajuste
STUI	Sintomas do Trato Urinário Inferior
USG	ultra-sonografia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anéis de Hald	03
Figura 2 - Nomograma da Sociedade Internacional de Continência	06
Figura 3 - Posicionamento do retículo para contagem dos pontos nas células musculares e no tecido conjuntivo	30
Figura 4 - Aumento acentuado do colágeno entre feixes musculares, caracterizando grande aumento da relação epimísio/músculo .	40
Figura 5 - Fascículos musculares exibindo grande quantidade de colágeno perimisial e endomisial adjacentes a fascículos normais	40
Figura 6 - Aumento discreto do colágeno entre feixes musculares	41
Figura 7 - Fascículo muscular exibindo grande quantidade de colágeno endomisial	41
Figura 8 - Fascículos musculares exibindo discreto aumento focal de colágeno endomisial, detectado com polarização, adjacentes a fascículos normais	42
Figura 9 - Aspecto histológico normal, 46x	43
Figura 10 - Aspecto histológico normal, 230x.....	43
Figura 11 - Distribuição homogênea do colágeno no epimísio, 55x.....	44
Figura 12 - Distribuição homogênea do colágeno no perimísio e endomísio, 270x.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Achados urodinâmicos na cistometria de enchimento	35
Tabela 2 - Achados urodinâmicos referentes ao estudo fluxo/pressão	36
Tabela 3 - Comportamento da contratilidade detrusora avaliado pelo ICD	37
Tabela 4 - Variáveis histológicas dos controles e pacientes	46
Tabela 5 - Variáveis histológicas e capacidade vesical nos pacientes	48
Tabela 6 - Relação entre hiperatividade detrusora e variáveis histológicas	50
Tabela 7 - Comparação entre os pacientes com retenção e sem retenção urinária	53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes no nomograma da ICS	37
Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes no nomograma da contratilidade detrusora	38
Gráfico 3 - Variável histológica (P+E)/M e idade nos pacientes e nos controles separadamente	47
Gráfico 4 - Variável histológica (P+E)/M e idade nos pacientes e nos controles em conjunto	47
Gráfico 5 - Correlação entre a variável histológica (P+E)/M e a complacência	49
Gráfico 6 - Probabilidade de retenção urinária nos pacientes com relação à variável histológica Peri/M	54

RESUMO

Ribeiro WO. *Quantificação do colágeno na camada muscular da bexiga de pacientes com obstrução infravesical por hiperplasia prostática benigna: correlação com parâmetros urodinâmicos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.

INTRODUÇÃO: Alterações de variados aspectos da morfologia e da função vesical têm sido demonstradas em pacientes com hiperplasia prostática benigna e em modelos animais de obstrução. Em diferentes doenças urológicas, demonstrou-se aumento da expressão de colágeno geralmente acompanhado de diminuição da complacência vesical. Pouco se sabe sobre o padrão de deposição de colágeno na camada muscular da bexiga e sua correlação com parâmetros funcionais como capacidade vesical, presença de hiperatividade detrusora, complacência, grau de obstrução infravesical e contratilidade detrusora. O objetivo do presente estudo foi quantificar o colágeno em diferentes compartimentos da camada muscular da bexiga humana e avaliar sua correlação com parâmetros urodinâmicos. **MÉTODOS:** Avaliou-se prospectivamente 19 pacientes com hiperplasia prostática benigna selecionados para prostatectomia transvesical. A avaliação pré-operatória incluiu história clínica, exame físico, dosagem sérica do antígeno prostático específico, ultra-sonografia prostática e exame urodinâmico. Durante a prostatectomia, obteve-se um fragmento da parede anterior da bexiga, que foi preparado para análise histológica pelo método da picrossírius-polarização. Amostras vesicais de oito doadores cadavéricos de órgãos serviram como controles para os estudos histológicos. Quantificou-se o colágeno no epimísio, perimísio e endomísio da camada muscular da bexiga através da contagem convencional de pontos. Avaliou-se o impacto da idade na quantificação do colágeno e correlacionou-se os achados da quantidade de colágeno dos pacientes com hiperplasia prostática benigna com seus parâmetros urodinâmicos. **RESULTADOS:** Entre os pacientes, sete (37%) tiveram a indicação cirúrgica estabelecida pela presença de sintomas e 12 (63%) por retenção urinária. O escore internacional de sintomas prostáticos variou de 15 a 34, com média de $24,9 \pm 6,1$ nos pacientes operados por sintomas. Os níveis séricos de antígeno prostático específico variaram de 1,6 a 27,4ng/ml, com média de $10,9 \pm 6,4$ ng/ml. O volume prostático pré-operatório variou de 79 a 178g, com média de $128,6 \pm 32,3$ g. A capacidade cistométrica máxima variou de 160 a 500ml, com média de $330,0 \pm 112,6$ ml. A complacência vesical variou de 6,4 a

71,4ml/cmH₂O, com média de 21,0 ± 15,1ml/cmH₂O. Hiperatividade detrusora foi demonstrada em 10 (53%) pacientes. O índice de obstrução infravesical variou de 37 a 172, com média de 76,4 ± 33,0. Com base no índice de contratilidade detrusora, seis pacientes apresentam contratilidade fraca, 11 eram normais e um paciente tinha contratilidade forte. Na análise histológica, a maioria dos pacientes com hiperplasia prostática benigna apresentou alterações focais de aumento da quantidade de colágeno na camada muscular, em graus variáveis. Em comparação com o grupo controle, não se verificou diferenças significantes na quantificação do colágeno no epimísio (p = 0,907), perimísio (p = 0,118), endomísio (p = 0,091) e perimísio + endomísio (p = 0,054), mas observou-se uma tendência de aumento da quantidade do colágeno dos pacientes no perimísio e endomísio. A idade correlacionou-se positivamente com o aumento da quantidade do colágeno na camada muscular da bexiga no nível compreendendo perimísio e endomísio (p = 0,012). O aumento da quantidade do colágeno no perimísio/endomísio correlacionou-se com diminuição da complacência vesical (p = 0,043), aumento da prevalência de hiperatividade detrusora (p = 0,030) e aumento da chance de retenção urinária (p = 0,047). Correlações com outros parâmetros urodinâmicos não foram estatisticamente significantes. **CONCLUSÕES:** Em pacientes com hiperplasia prostática benigna, selecionados para prostatectomia, observou-se uma distribuição focal de aumento da quantidade de colágeno na camada muscular da bexiga. Houve tendência a um aumento do colágeno nestes pacientes em relação aos controles e demonstrou-se que a idade correlaciona-se positivamente com o aumento do colágeno. Observou-se correlação entre o aumento da quantidade de colágeno com a diminuição da complacência vesical, o aumento da prevalência de hiperatividade detrusora e a maior chance de retenção urinária. O estudo de uma população maior de pacientes e controles, envolvendo outros aspectos moleculares e celulares, será necessário para aumentar nosso entendimento das inter-relações entre quantidade de colágeno vesical, envelhecimento, obstrução infravesical e outros parâmetros funcionais da bexiga.

SUMMARY

Ribeiro WO. *Collagen quantification in the bladder smooth muscle layer of patients with bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia: correlation with urodynamic parameters* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.

INTRODUCTION: Changes in a number of features of vesical function and morphology have been shown in patients with benign prostatic hyperplasia and animal models of bladder outlet obstruction. In different urological conditions, an increase in collagen expression has been shown usually associated with decreased bladder compliance. The pattern of collagen expression in the bladder smooth muscle layer and its correlation with functional parameters like bladder capacity, detrusor overactivity, compliance, severity of obstruction and detrusor contractility is poorly understood. The objective of this study was to quantify collagen in different compartments of the human bladder smooth muscle layer and evaluate its correlation with urodynamic parameters. **METHODS:** We prospectively evaluated 19 patients with benign prostatic hyperplasia selected for transvesical prostatectomy. Preoperative evaluation included medical history, physical examination, serum prostate specific antigen, prostate sonography and urodynamics. During the prostatectomy, a sample of the anterior bladder wall was obtained and prepared for histological analysis by the picrosirius-polarization method. Bladder samples from eight cadaveric organ donors were used as controls for histological evaluation. Collagen content at the level of epimysium, perimysium and endomysium was measured by conventional count. We evaluated the impact of aging in the amount of detrusor collagen and correlated collagen measurements with urodynamic parameters. **RESULTS:** Of the patients, seven (37%) were operated due to symptoms and 12 (63%) were in urinary retention. The average international prostatic symptom score in the symptomatic patients was 24.9 ± 6.1 (range 15 to 34). Prostate specific antigen levels ranged from 1.6 to 27.4ng/ml, with a mean of 10.9 ± 6.4 ng/ml. Preoperative prostate volumes ranged from 79 to 178g, with a mean of 128.6 ± 32.3 g. The maximum cystometric capacity ranged from 160 to 500ml, with a mean of 330.0 ± 112.6 ml. Bladder compliance ranged from 6.4 to 71.4ml/cmH₂O, with a mean of 21.0 ± 15.1 ml/cmH₂O. Detrusor overactivity was observed in 10 (53%) patients. Bladder outlet obstruction index

ranged from 37 to 172, with a mean of 76.4 ± 33.0 . Based on the detrusor contractility index, six patients had weak detrusor contractility, 11 were normal and one had a strong contractility. On histological analysis, most patients had a focal pattern of increased collagen deposition in the smooth muscle layer, with varying degrees. In comparison with the control group, no significant differences were observed in the epimysium ($p = 0.907$), perimysium ($p = 0.118$), endomysium ($p = 0.091$) and perimysium + endomysium ($p = 0.054$). However, a trend to increased collagen was observed in the perimysium and endomysium in the patients with benign prostatic hyperplasia. Age correlated with an increase in collagen at the perimysium and endomysium of the bladder smooth muscle layer ($p = 0.012$). Increased collagen at the perimysium and endomysium correlated with decreased bladder compliance ($p = 0.043$), increased prevalence of detrusor overactivity ($p = 0.030$) and increased chance for urinary retention ($p = 0.047$). Correlations with other urodynamic parameters were not statistically significant. **CONCLUSIONS:** Patients with benign prostatic hyperplasia selected for prostatectomy have a focal pattern of collagen deposition at the bladder smooth muscle layer. There was a trend towards increased amount of detrusor collagen in these patients in comparison to controls and age was shown to correlate with increased collagen amount. Increased collagen also correlated with decreased bladder compliance, higher prevalence of detrusor overactivity and of urinary retention. The study of a larger population of both patients and controls, involving other molecular and cellular aspects will be necessary to improve our understanding of the interrelationships between bladder smooth muscle collagen, aging, bladder outlet obstruction and other functional parameters of the bladder.

1. Introdução

1.1 Considerações Gerais

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma das condições patológicas mais freqüentes em homens e sua prevalência aumenta progressivamente a partir dos 40 anos de idade. As manifestações histológicas da HPB são encontradas em cerca de 50% dos homens com 50 anos e em quase 90% após os 80 anos (Berry *et al.*, 1984). A HPB pode causar um grande impacto negativo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes e constitui-se numa freqüente indicação de cirurgia nesta população (Girman *et al.*, 1998).

As manifestações sintomáticas da HPB incluem o complexo de sintomas conhecido por “prostatismo”, atualmente denominado sintomas do trato urinário inferior (STUI). Incluem sintomas de enchimento vesical como aumento da freqüência miccional, urgência, urge-incontinência e nictúria (anteriormente denominados “irritativos”) e sintomas de esvaziamento vesical, como hesitação, jato urinário diminuído, gotejamento terminal e necessidade de fazer força para urinar (classicamente denominados “sintomas obstrutivos”) (Blaivas; 1996).

Os sintomas do trato urinário inferior podem ser medidos através do Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (“International Prostate Symptoms Score” - IPSS). O IPSS (Apêndice) é um questionário estruturado, que atribui pontuações

a sete questões referentes aos sintomas miccionais além de uma pergunta sobre o impacto dos sintomas na qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas avaliados pelo IPSS podem assumir valores de 0 a 35 (Barry *et al.*, 1992).

Na tentativa de explicar o conjunto de sinais e sintomas da HPB, Hald (1989), propôs que o quadro clínico pode ser determinado pela interação de três fatores: crescimento prostático, sintomas urinários e obstrução infravesical. Idealizou uma representação gráfica na forma de círculos, onde se verifica que estes fatores podem existir isolados ou superpostos e que apenas uma parte dos pacientes apresentam aumento do volume prostático, sintomas urinários e obstrução infravesical concomitantes (Figura 1).

Figura 1 - Anéis de Hald (Hald, 1989)

A avaliação urodinâmica de pacientes com prostatismo contribuiu significativamente para melhorar os nossos conhecimentos sobre a fisiopatologia da HPB e da obstrução infravesical. Até recentemente, acreditava-se que os sintomas miccionais de pacientes portadores de HPB decorriam apenas da obstrução infravesical causada pelo aumento prostático. Entretanto, diversos autores demonstraram que 20 a 50% dos pacientes com HPB não apresentam obstrução infravesical. Assim, a causa dos sintomas em homens com prostatismo é multifatorial, compreendendo: (a) obstrução da uretra prostática; (b) falência da contratilidade detrusora; (c) hiperatividade detrusora e (d) urgência sensitiva (Blaivas, 1988; Madersbacher *et al.*, 1997).

A obstrução infravesical é o principal elemento implicado no aparecimento de manifestações clínicas da HPB. É definida de acordo com princípios físicos. Existe obstrução em um determinado sistema de transporte de fluídos quando é necessária uma pressão elevada para transportar o fluxo por uma região com estreitamento luminal (Griffiths, 1995). Neste sentido, a correlação entre a pressão detrusora e o fluxo urinário são os elementos fundamentais para diagnosticar a obstrução e avaliação da contratilidade detrusora (Abrams *et al.*, 2000).

Urodinamicamente, define-se obstrução infravesical como a presença de uma contração detrusora duradoura, de alta magnitude (pressão), associada a um fluxo urinário baixo. Para facilitar a interpretação dos estudos fluxo/pressão, foram propostos diferentes nomogramas sendo os de Abrams-Griffiths e Schäfer os mais conhecidos (Abrams e Griffiths 1979; Schäfer 1990). Baseando-se em observações empíricas e considerações teóricas, Abrams e Griffiths (1979)

desenvolveram um nomograma que classifica os estudos fluxo/pressão em três classes: obstruídos, indeterminados e não obstruídos. Relacionando-se apenas o ponto de maior fluxo e a correspondente pressão detrusora pode-se determinar se o paciente está obstruído ou não. Mais recentemente, a Sociedade Internacional de Continência (International Continence Society - ICS) (Abrams *et al.*, 1997; Griffiths *et al.*, 1997) recomendou novo nomograma, bastante semelhante ao de Abrams-Griffiths (Figura 2).

O número de Abrams-Griffiths (Lim e Abrams, 1995), atualmente denominado índice de obstrução infravesical (IOIV), é outra maneira de avaliar a obstrução infravesical. Seu cálculo utiliza os valores do fluxo máximo ($Q_{\text{máx}}$) e da pressão detrusora no fluxo máximo ($p_{\text{det}Q_{\text{máx}}}$). Tem a vantagem de oferecer os resultados na forma de variável numérica contínua, facilitando a análise do parâmetro obstrução em estudos científicos. O índice de obstrução infravesical é obtido pela equação: $\text{IOIV} = p_{\text{det}Q_{\text{máx}}} - 2Q_{\text{máx}}$. Permite classificar os pacientes como não obstruídos, quando o IOIV for menor que 20; indeterminados, quando estiver entre 21 e 40 e obstruídos, quando o IOIV for maior que 40 (Abrams *et al.*, 1998).

Figura 2 - Nomograma da Sociedade Internacional de Continência (ICS)

As manifestações clínicas associadas à OIV são muito variadas, denotando a variedade de respostas patológicas da bexiga à obstrução. Tal resposta depende de fatores diversos, como o momento da obstrução (durante o desenvolvimento embrionário, na infância ou no adulto), a duração do processo obstrutivo (agudo ou crônico) e o tipo e severidade da obstrução (constritiva ou compressiva; parcial ou completa). Clinicamente, não é possível decifrar completamente todos estes fatores e prever a repercussão da OIV sobre a bexiga.

Os efeitos da obstrução prostática sobre a bexiga têm sido estudados em seres humanos e em diversos modelos animais de obstrução (Radzinski *et al.*, 1991; Levin *et al.*, 1993; Broderick *et al.*, 1994; Buttyan *et al.*, 1997). Em resposta à obstrução, o músculo liso vesical (detrusor) sofre um processo de remodelamento

que resulta na hipertrofia detrusora, como mecanismo compensatório para superar o aumento da resistência uretral durante a micção. Com a persistência do processo obstrutivo, o detrusor pode passar a um estágio de descompensação, resultando em perda da elasticidade vesical e permanente incapacidade de contração (Levin *et al.*, 1995).

Embora muitos dos sintomas clínicos da HPB resultem da remodelação funcional e estrutural da bexiga em resposta à obstrução infravesical causada pela próstata, o tratamento dos pacientes com sintomas de prostatismo é geralmente dirigido exclusivamente à próstata. Compreende alternativas cirúrgicas (ressecção da próstata) e medicamentosas (bloqueio androgênico - visando diminuir o volume prostático ou bloqueio de receptores alfa-agonistas - a fim de diminuir o tônus da musculatura lisa do colo vesical e do interstício da próstata). Entretanto, uma porção significativa dos pacientes não apresenta melhora dos sintomas.

O conhecimento das bases celulares e moleculares da disfunção vesical associada à HPB pode permitir a identificação dos pacientes que se beneficiarão das diferentes modalidades terapêuticas bem como ajudar a desenvolver novas estratégias terapêuticas para a HPB e outras condições clínicas causadoras de alterações da contratilidade detrusora.

Diversos aspectos da morfologia e função vesicais encontram-se modificados em pacientes com HPB e/ou modelos animais de obstrução, incluindo alterações de: (a) estrutura citoesquelética das células musculares lisas (McConnell *et al.* 1994; Lin e McConnell, 1994; Payne, 1998); (b) composição da

matriz extracelular (Uvelius *et al.*, 1991; Nielsen *et al.*, 1995; Tekgul *et al.*, 1996); (c) metabolismo de cálcio e mitocôndrias (Hsu *et al.*, 1994; Levin *et al.*, 1997b; Damaser *et al.*, 1997; Lin *et al.*, 1998; Nevel-McGarvey *et al.*, 1999); (d) inervação vesical (Tammela *et al.*, 1992; Levin *et al.*, 1997a; Sutherland *et al.*, 1998; Zhou *et al.*, 1999); alterações das proteínas contráteis (Chacko e Longhurst, 1995; Chacko *et al.*, 1998; Gomes *et al.*, 2000; DiSanto *et al.*, 2003) e outros (Levin *et al.*, 1993 e 1997b; Park *et al.*, 1999).

Obstrução infravesical é freqüentemente associada com a aparência macroscópica de espessamento da parede vesical. Tradicionalmente, esta aparência tem sido considerada sinônimo de hipertrofia da camada muscular da bexiga (detrusor), resultando em expressões como “detrusor hipertrófico” ou “bexiga hipertrofiada”. Estas designações têm contribuído para causar considerável confusão no tocante à estrutura e função da bexiga obstruída. Do ponto de vista de uso de definições patológicas corretas, o termo hipertrofia aplicado ao músculo liso significa aumento do tamanho das células musculares lisas. Este aumento individual das células musculares lisas pode resultar em aumento da espessura e da massa vesical, mas também pode estar presente em bexigas de espessura normal ou mesmo diminuída, se a população de células musculares estiver diminuída. Por outro lado, a bexiga pode estar espessada por alterações não relacionadas às suas células musculares lisas, como edema e aumento do tecido conjuntivo.

O padrão estrutural de hipertrofia de células musculares lisas da bexiga, descrito como característico da obstrução infravesical, não se correlaciona bem

com a espessura da parede vesical em nível macroscópico. Na microscopia, um importante aspecto, facilmente reconhecido qualitativamente, é a abundância de células musculares lisas hipertrofiadas. Entretanto, um dos aspectos mais marcantes é a separação das células musculares lisas devido ao aumento das fibras colágenas que envolvem células e feixes musculares (Gosling e Dixon, 1980; Elbadawi, 1993).

1.2 Considerações Anatômicas e Fisiológicas da Bexiga

A bexiga é um órgão muscular oco revestido internamente por epitélio transicional denominado urotélio. Externamente ao urotélio, encontram-se lâmina própria, camada muscular lisa e camada adventícia (Reuter, 1997). A lâmina própria é uma camada bem desenvolvida, ricamente vascularizada, formada basicamente de tecido conjuntivo com abundância de fibras colágenas e elásticas.

A camada muscular própria da bexiga (músculo detrusor) é constituída por fibras musculares lisas formando feixes entrelaçados, sem orientação definida, que se ramificam e se reúnem livremente, mudando de direção e profundidade na parede da bexiga. Este arranjo, sob a forma de uma trama complexa, permite que o detrusor possa contrair-se harmonicamente, comprimindo a urina em direção à uretra proximal durante a micção (Reuter, 1997).

O detrusor pode ser dividido em duas porções, com base nas diferenças regionais da sua inervação simpática: (a) a porção localizada acima dos orifícios ureterais, denominada corpo vesical, que compreende sua maior parte e (b) a base, que incorpora o trígono e o colo vesical (Elbadawi, 1996; Zimmern *et al.*, 1996).

Os feixes musculares do detrusor são formados por células musculares lisas que se organizam em fascículos separados uns dos outros, de forma incompleta, por septos de tecido conjuntivo constituído por fibras colágenas e elásticas e raros fibroblastos (perimísio). Os feixes do detrusor são, por sua vez, revestidos por fibras colágenas e elásticas, vasos sanguíneos e terminações neurais (epimísio). Acredita-se que a presença de fibras elásticas e colágenas revestindo os feixes musculares seja responsável pela manutenção da arquitetura da parede vesical e por suas propriedades viscoelásticas, permitindo seu enchimento sem elevação da pressão vesical (Murakumo *et al.*, 1995). Na periferia de cada célula muscular lisa, encontram-se fibras reticulares muito finas, cujo conjunto é denominado endomísio (Zimmern *et al.*, 1996; Junqueira e Carneiro, 2004).

A bexiga funciona como um reservatório para o armazenamento e eliminação periódica da urina. Para que essas funções possam ocorrer adequadamente, é necessário que ocorra relaxamento da musculatura lisa vesical (detrusor) e aumento coordenado do tônus esfinteriano uretral durante a fase de enchimento da bexiga, e o oposto durante a micção (Steers, 1998). A coordenação das atividades da bexiga e do esfíncter uretral envolve uma complexa interação entre os sistemas nervoso central e periférico, fatores regulatórios locais e é mediada por vários neurotransmissores (de Groat, 1993; de Groat, 1997; Steers, 1998).

As propriedades miogênicas e viscoelásticas da bexiga e uretra são também muito importantes para a manutenção da adequada função de reservatório da bexiga (Steers, 1998). Para armazenar urina de forma adequada,

a tensão nas paredes vesicais precisa manter-se num nível baixo durante o enchimento vesical. Por outro lado, para o esvaziamento, as paredes vesicais precisam ser capazes de gerar força suficiente para iniciar e manter o fluxo de urina. Estas funções são garantidas pelo balanço equilibrado entre transmissão neural, contração detrusora e os diversos elementos elásticos da parede vesical, que determinam sua complacência.

A bexiga normal e eficiente distende-se com o enchimento vesical e “acomoda” energia como energia potencial de força elástica com mínimas elevações da pressão vesical. As bexigas de má complacência são rígidas e “acomodam” energia principalmente como pressão, que é força/área em todas as direções.

O aumento da pressão vesical tem efeitos deletérios bem conhecidos sobre a função renal e a própria bexiga, podendo levar à perda de função renal e fibrose vesical (Bauer *et al.*, 1984; Sidi *et al.*, 1986; Ghoniem *et al.*, 1990; Lin *et al.*, 1998).

1.3 Alterações da Matriz Extracelular

A matriz extracelular (MEC) é o componente mais abundante do tecido conjuntivo e consiste de uma combinação de proteínas fibrosas e de substância fundamental. A substância fundamental é um complexo viscoso e altamente hidrofílico de macromoléculas aniônicas (proteoglicanos) e glicoproteínas multiadesivas (laminina, fibronectina, entre outras) que se ligam a proteínas receptoras (integrinas) presentes na superfície de células, bem como a outros componentes da matriz (Junqueira e Carneiro, 2004).

Além de fornecer o suporte estrutural para os tecidos, a matriz se constitui em importante meio através do qual transitam informações entre as células, participando direta ou indiretamente de uma série de processos que incluem morfogênese, diferenciação e migração celulares. O tecido conjuntivo também participa ativamente nos processos de reparo e fibrose, quando ocorrem interações dinâmicas e complexas entre os elementos matriciais.

De modo geral, os diferentes tipos de colágeno proporcionam suporte mecânico (resistência às forças de tração) aos tecidos, enquanto os proteoglicanos e a elastina conferem a característica elástica à matriz. Além de desempenhar evidente função estrutural, sabe-se que a MEC atua em diversos aspectos da fisiologia celular. Entre elas destacam-se regeneração, transmissão neuromuscular e miogênese (Vogel, 2001; Myllyharju e Kivirikko, 2001; Junqueira e Carneiro, 2004).

As fibras do tecido conjuntivo são formadas por proteínas que se polimerizam formando estruturas muito alongadas. Os três principais tipos de fibras da MEC são as colágenas, as reticulares e as elásticas. As fibras colágenas

e reticulares são formadas pela proteína colágeno e as fibras elásticas são basicamente compostas por elastina e fibrilina. A distribuição destes três tipos de fibras varia nos diferentes tipos de tecidos conjuntivos (Myllyharju e Kivirikko, 2001).

O colágeno é o tipo mais abundante de proteína do organismo, representando 30% do seu peso seco (Junqueira e Carneiro, 2004). Os colágenos são uma família de proteínas que desempenham um importante papel na manutenção da integridade estrutural de vários órgãos e tecidos e apresentam inúmeras outras importantes funções biológicas. Seu papel crucial em diversas funções tem sido demonstrado pelo amplo espectro de manifestações clínicas encontradas em pacientes com mutações de genes codificadores de colágeno. As consequências dessas mutações variam de fenótipos letais à predisposição para determinados tipos de doenças (Myllyharju e Kivirikko, 2001).

A superfamília dos colágenos inclui mais de 20 tipos de proteínas definidas formalmente como colágenos, várias cadeias polipeptídicas que estão sendo caracterizadas e mais de 15 proteínas que apresentam domínios iguais aos do colágeno. Todas as moléculas de colágeno consistem de três cadeias polipeptídicas, denominadas cadeias alfa, que se agrupam formando uma tripla hélice. Em algumas moléculas de colágeno as três cadeias alfa são idênticas, enquanto em outras podem haver dois ou três tipos diferentes de cadeias alfa. Em cada uma das cadeias polipeptídicas, cada terceiro aminoácido é uma glicina, o menor dos aminoácidos. Esta organização é essencial, uma vez que um aminoácido maior não caberia no espaço restrito do centro da tripla hélice, onde as três cadeias se juntam. Prolina e 4-hidroxiprolina são aminoácidos anelares

freqüentemente encontrados nas moléculas de colágeno. São importantes para a estabilidade da tripla hélice, que também é assegurada pelas pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas entre as cadeias. (Myllyharju e Kivirikko, 2001; Junqueira e Carneiro, 2004).

Os mais de 20 tipos de colágeno apresentam combinações diferentes das 38 cadeias alfa existentes, todas contendo a seqüência -Gli-X-Y- repetitivamente. Elas diferem entre si em comprimento e nos aminoácidos das posições X e Y. A maioria das moléculas de colágeno formam estruturas supramoleculares de tal forma que a superfamília pode ser dividida em várias famílias com base nestas estruturas poliméricas, destacando-se: (a) colágenos formadores de longas fibrilas (tipos I, II, III, V e XI); (b) colágenos associados a fibrilas, são estruturas curtas que ligam as fibrilas de colágeno entre si e a outros componentes da MEC (tipos IX, XII, XIV, XVI e XIX); (c) colágenos formadores de rede (tipos VIII e X); (d) a família dos colágenos tipo IV, encontrados em membranas basais, com papel de aderência e filtração e (e) os colágenos de ancoragem (tipo VII), presentes nas fibrilas que ancoram as fibras de colágeno à lâmina basal (Myllyharju e Kivirikko, 2001; Junqueira e Carneiro, 2004).

As fibrilas colágenas dos tecidos são geralmente heterogêneas, contendo mais de um tipo de colágeno. As fibrilas de colágeno tipo I, por exemplo, geralmente contém pequenas quantidades de tipos II, V e XII (Myllyharju e Kivirikko, 2001). A grande variedade estrutural dos diferentes tipos de colágeno correlaciona-se com as inúmeras funções biológicas que os membros da superfamília dos colágenos apresentam (Ottani *et al.*, 2001).

Praticamente todas as células do tecido conjuntivo podem produzir colágeno, incluindo fibroblastos, músculo liso, osteoblastos e condroblastos.

As fibrilas de colágeno são estruturas finas e alongadas com diâmetro variável (20 a 90nm), podendo atingir vários micrômetros de extensão. Nos colágenos tipo I e III, as fibrilas se polimerizam formando fibras. O colágeno tipo II não forma fibras, permanecendo como fibrilas no tecido cartilaginoso. O colágeno tipo IV, presente nas lâminas basais, não forma nem fibrilas nem fibras. Neste tipo de colágeno, as moléculas de tropocolágeno se associam de modo peculiar, formando uma trama complexa que lembra uma rede de arame (Myllyharju e Kivirikko, 2001; Hulmes, 2002; Junqueira e Carneiro, 2004).

Em todos os tecidos, a quantidade de colágeno é regulada por um balanço entre sua produção e degradação. Denervação, inflamação e sobrecarga de função (como na obstrução) podem alterar o colágeno tanto quantitativo como qualitativamente. Em diferentes doenças urológicas tem sido demonstrado um aumento da quantidade de colágeno e elastina. Esta alteração acompanha-se de perda de elasticidade das paredes vesicais e da complacência (Shapiro *et al.*, 1991).

Os dois tipos de colágeno predominantes na bexiga são o tipo I e o tipo III, assim como na maioria dos tecidos humanos. O colágeno tipo I confere resistência à força tênsil e é o colágeno predominante em ossos, tendões, fáscias, ligamentos e derme. O tipo III é o principal constituinte do arcabouço dos órgãos parenquimatosos (Montes e Junqueira, 1988; Landau *et al.*, 1994). Técnicas morfométricas e imunohistoquímicas têm sido utilizadas para determinar o volume relativo de tecido conjuntivo na parede vesical (Shapiro *et al.*, 1991) e para medir

a quantidade dos dois principais tipos (I e III) de colágeno neste órgão (Ewalt *et al.*, 1992). Estes métodos quantificam três parâmetros da ultra-estrutura vesical: (a) volume relativo (percentagem) de tecido conjuntivo; (b) proporção de tecido conjuntivo / músculo liso e (c) proporção de colágeno tipo III / colágeno tipo I. Como mencionado anteriormente, tais parâmetros podem se alterar em pacientes com condições patológicas decorrentes de mielodisplasia e em bexigas desfuncionalizadas (Shapiro *et al.*, 1991; Landau *et al.*, 1994).

Em bexigas contraídas de crianças, demonstrou-se que a expressão de colágeno está aumentada, assim como o arranjo das fibras de colágeno na camada muscular e a proporção de colágeno tipo III: colágeno tipo I (Deveaud *et al.*, 1998).

Alterações da complacência vesical podem ocorrer em pacientes com HPB (Gomes *et al.*, 2001; McGuire *et al.*, 1996; Madersbacher *et al.*, 1999). Alguns pacientes podem evoluir com bexigas contraídas, com má contratilidade e complacência muito baixa. Pouco se sabe a respeito da expressão de colágeno nestas bexigas e sua correlação com as alterações fisiológicas vesicais.

Estudos experimentais em ratos demonstraram aumento na quantidade total de colágeno no detrusor submetido a um regime agudo de obstrução infravesical e com diminuição, relativamente lenta, após a desobstrução (Uvelius *et al.*, 1991). Do mesmo modo, em um estudo experimental de obstrução crônica em porcos, demonstrou-se um aumento total do colágeno (tipo I e tipo III) após obstrução infravesical e na proporção do colágeno tipo I em relação ao tipo III, ocorrendo diminuição do colágeno total após a desobstrução e manutenção na proporção de colágeno tipo I / tipo III em reposta à obstrução vesical (Nielsen *et al.*, 1995).

Tekgul *et al.* (1996) verificaram em modelo de obstrução em coelhos, através de hibridização *in situ* e imunohistoquímica, um aumento na regulação da expressão gênica do colágeno tipo I e tipo III.

Susset *et al.* (1978) foram uns dos primeiros a estudar o colágeno em bexigas humanas. Analisaram 155 bexigas de cadáveres de ambos os sexos, quantificando o colágeno vesical por método bioquímico, através da dosagem de hidroxiprolina e feito a sua correlação com métodos histológicos. Demonstraram que a porcentagem de colágeno, nos indivíduos com idade superior a 50 anos, foi maior em mulheres do que em homens. Creditaram à HPB e a obstrução infravesical associada como responsáveis pela hipertrofia do componente de células musculares lisas, no homem, com diminuição relativa do colágeno.

Gosling e Dixon (1980) avaliaram a camada muscular e a MEC de bexigas de pacientes com HPB por meio de microscopia de luz e eletrônica. Realizaram uma análise qualitativa, demonstrando aumento do tecido conjuntivo nas bexigas com obstrução infravesical.

Cortivo *et al.* (1981) quantificaram o conteúdo de colágeno e elastina da bexiga de três grupos de pacientes, em comparação com bexigas normais, através de estudos químicos (dosagem de hidroxiprolina) e histológicos: (a) recém-nascidos com obstrução infravesical; (b) crianças com idade de 4 a 8 anos com obstrução parcial e (c) adultos com bexiga obstruída cronicamente. Demonstraram aumento da elastina nos recém-nascidos e adultos e o colágeno não variou entre os grupos.

O grupo liderado por Elbadawi (1993) realizou uma série de estudos avaliando o detrusor de pacientes com diferentes tipos de disfunções miccionais. Utilizaram fundamentalmente a microscopia eletrônica. Em pacientes com obstrução infravesical encontraram aumento do endomísio com abundante presença de colágeno e algumas fibras elásticas, promovendo espaçamento entre as células musculares.

Pouco se sabe sobre o padrão de síntese de colágeno na camada muscular da bexiga e sua correlação com parâmetros funcionais como capacidade vesical, presença de hiperatividade detrusora, complacência, grau de obstrução infravesical e contratilidade detrusora (Elbadawi *et al.*, 1993; Mauroy, 1997).

Neste estudo, iremos quantificar o colágeno em diferentes compartimentos da camada muscular da bexiga de pacientes com obstrução infravesical por HPB e avaliar sua repercussão sobre os parâmetros urodinâmicos.

2. Objetivos

- a. Quantificar o colágeno em diferentes níveis da camada muscular da bexiga de pacientes com obstrução infravesical por hiperplasia prostática benigna e compará-los com um grupo controle.
- b. Correlacionar os achados da quantificação de colágeno na camada muscular da bexiga dos pacientes com seus parâmetros urodinâmicos.

3. Métodos

3.1 Seleção dos Pacientes

No período de junho de 2001 a maio de 2002, avaliou-se prospectivamente 23 pacientes com hiperplasia prostática benigna selecionados para tratamento cirúrgico, por meio de prostatectomia transvesical (PTV), pela equipe do grupo de próstata da Divisão de Urologia do Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Destes pacientes, quatro foram excluídos do estudo por apresentarem fatores de exclusão, definidos adiante. Desta forma, a população do estudo foi constituída por 19 pacientes, com idade variando de 62 a 81 anos e mediana de 69 anos. Entre estes pacientes, 16 eram brancos, dois pardos e um negro.

Foram considerados critérios de exclusão: (a) cirurgia vesical prévia; (b) radioterapia pélvica; (c) cirurgia pélvica radical; (d) doenças neurológicas com provável repercussão sobre o trato urinário; (e) estenose uretral.

A avaliação clínica pré-operatória seguiu a rotina realizada por todos os pacientes da Instituição em programação para a prostatectomia transvesical, tendo sido conduzida pelos médicos do grupo de próstata. Incluiu história clínica, exame físico, dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) e ultrasonografia prostática. Exames adicionais de avaliação pré-operatória foram

utilizados de acordo com as características individuais de cada paciente. O único exame pré-operatório incluído por causa deste estudo foi o exame urodinâmico, que não é habitualmente realizado por todos os pacientes em preparação para cirurgia.

O projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP. Todos os pacientes aceitaram as condições do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Estudo Urodinâmico

O exame urodinâmico incluiu a cistometria de enchimento e o estudo fluxo/pressão. Todos os exames foram realizados no Laboratório de Urodinâmica do HC-FMUSP, por um único examinador, no mesmo equipamento¹. Os métodos, definições e unidades estão em conformidade com os padrões recomendados pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) (Griffiths *et al.*, 1997; Abrams *et al.*, 2002).

A cistometria de enchimento foi realizada após a passagem de dois catéteres pela uretra. Um cateter de 6Fr de diâmetro foi utilizado para o enchimento vesical por meio da infusão de solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução fisiológica) à temperatura ambiente. O outro cateter, de 4Fr, foi conectado a um transdutor de pressão para registro da pressão intravesical (pves). Um cateter de 8Fr com balão, introduzido pela via trans-retal, foi acoplado a um transdutor para medir a pressão abdominal (pabd).

¹Life-Tech® Janus IV – aparelho de urodinâmica computadorizado de múltiplos canais

O cálculo da pressão detrusora (pdet) foi obtido eletronicamente pela fórmula abaixo:

$$\text{pdet} = \text{pves} - \text{pabd}$$

A velocidade de infusão da solução fisiológica, controlada por bomba de infusão, foi de 30ml/min. O enchimento vesical foi feito na posição sentada até o paciente referir desejo miccional e solicitar autorização para iniciar a micção. A capacidade cistométrica máxima ($\text{CC}_{\text{máx}}$) foi obtida pela soma do volume urinado e o resíduo miccional.

A pressão detrusora ao final do enchimento vesical ($\text{pdetCC}_{\text{máx}}$) foi medida.

A complacência vesical (C) foi obtida pela fórmula abaixo:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta \text{pdet}}$$

Onde: ΔV = (capacidade cistométrica máxima) e Δpdet = (pressão detrusora na capacidade cistométrica máxima) - (pressão detrusora inicial).

A função detrusora durante a cistometria de enchimento foi classificada em normal ou hiperativa. A hiperatividade detrusora foi caracterizada pela presença de contração detrusora involuntária, durante o enchimento vesical, de qualquer magnitude. Não foram feitas manobras para desencadear contrações detrusoras.

O estudo fluxo/pressão foi realizado na posição sentada, depois de atingida a capacidade cistométrica máxima, após a retirada do cateter de 6Fr. Foram obtidos os valores do fluxo máximo, pressão detrusora no momento do fluxo máximo e resíduo miccional.

O índice de obstrução infravesical (Abrams, 1999) foi calculado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{IOIV} = (\text{pdet}Q_{\text{máx}}) - 2(Q_{\text{máx}})$$

Os pacientes que apresentam $\text{IOIV} > 40$ são classificados como obstruídos e quando o IOIV é < 20 , não obstruídos. Valores intermediários são classificados como indeterminados (Abrams, 1999).

A contratilidade detrusora foi classificada pelo índice de contratilidade detrusora (ICD) (Abrams *et al.*, 1998) obtido pela fórmula abaixo:

$$\text{ICD} = (\text{pdet}Q_{\text{máx}}) + 5(Q_{\text{máx}})$$

Valores de $\text{ICD} > 150$ definem contratilidade detrusora forte. Quando o ICD é menor que 100, a contratilidade detrusora é fraca. Valores intermediários do ICD (entre 100 e 150) são considerados normais.

3.3 Procedimento Cirúrgico e Obtenção da Biopsia Vesical dos Pacientes

Os pacientes foram convocados para o procedimento cirúrgico, de maneira habitual, respeitando-se a indicação clínica da cirurgia e as datas previamente definidas. As cirurgias foram realizadas no período de agosto de 2001 a maio de 2002.

A prostatectomia transvesical foi realizada de maneira rotineira por uma equipe cirúrgica da Divisão de Clínica Urológica do HC-FMUSP. Um fragmento vesical, da parede anterior, interessando todos os planos da bexiga e medindo 1,0 x 0,5cm foi obtido de uma das bordas da incisão vesical, através de secção com tesoura, imediatamente após a abertura da bexiga. O fragmento foi fixado em paraformaldeído a 4% para exame histológico através de microscopia de luz.

3.4 Amostras Vesicais para Comparações Histológicas - Grupo Controle

Utilizamos amostras vesicais obtidas de doadores cadavéricos de órgãos para comparações histológicas com as amostras dos pacientes. Foram denominados grupo controle, embora não preencham os quesitos necessários para esta denominação.

Incluiu-se, inicialmente, quatro indivíduos do sexo masculino e cinco do sexo feminino. Um dos indivíduos do sexo masculino foi excluído pela má qualidade do fragmento vesical para análise histológica. Desse modo, o grupo controle foi formado por oito pacientes com idade variando de 13 a 60 anos, mediana de 45,5 anos.

3.4.1 Procedimento cirúrgico e obtenção da biopsia vesical dos controles

Os espécimes de bexiga foram obtidos ao final da cirurgia para retirada de órgãos (rins, fígado etc.). Um fragmento vesical, da parede anterior, interessando todas as camadas da bexiga e medindo 1,0 x 0,5cm foi obtido através de secção com tesoura e fixado em paraformaldeído a 4% para exame histológico.

3.5 Processamento do Material para Microscopia de Luz

Após permanecer no fixador (paraformaldeído 4%) por 24 horas, os fragmentos vesicais foram desidratados em gradiente de etanol e diafanizados em xilol. Posteriormente, foram embebidos em parafina. Cortes de 4µm foram feitos a partir dos blocos de parafina para processamento da coloração pela hematoxilina-eosina (para avaliação anátomo-patológica) e pelo picrossírius-hematoxilina.

3.5.1 Coloração pelo método da picrossírius-polarização

Os cortes histológicos foram desparafinados, rehidratados e corados durante uma hora em uma solução 0,2% de Sirius Red² dissolvido em ácido pícrico aquoso saturado. A seguir, foram lavados em água corrente e contracorados com hematoxilina de Harris fresca durante dois minutos.

O corante utilizado na técnica do picrossírius, o Sirius Red, é um corante muito ácido que reage fortemente com as moléculas de colágeno, que são glicoproteínas ricas em aminoácidos básicos. É uma molécula alongada, de peso

²Sirius Red F 3B 200, Mobay Chemical Co., Union, NJ, EUA.

molecular de 1372Da, que possui seis grupamentos sulfônicos ácidos e quatro grupamentos cromofóricos diazóticos. Demonstrou-se que os grupamentos sulfônicos do corante interagem fortemente com os aminoácidos básicos das moléculas dos diferentes tipos de colágeno, sendo assim muito apropriado para corar o colágeno em cortes histológicos (Montes e Junqueira, 1991).

As propriedades químicas do picrossírius determinam que um grande número de moléculas do Sirius Red alinham-se paralelamente ao longo do maior eixo das moléculas de colágeno, aumentando a birrefringência das fibrilas colágenas quando o tecido é observado sob luz polarizada (Montes e Junqueira, 1991). Esta técnica é, portanto, específica para estruturas colágenas compostas por agregados de moléculas orientadas, como as fibras e fibrilas da MEC. A intensidade de birrefringência e a cor exibidas dependem do tipo de agregação física das moléculas e não da sua constituição química, sendo impossível, em áreas de reparo tecidual, distinguir os diferentes tipos de colágeno, mas apenas o seu grau de agregação (fibras finas ou grossas) (Andrade *et al.*, 1997).

A hematoxilina é um corante básico e reage com tecidos ricos em ácidos. No presente estudo, prestou-se principalmente para evidenciar o núcleo das células musculares.

3.6 Morfometria

Cada fragmento de bexiga, depois de corado pelo picrossírius-hematoxilina, foi avaliado através da microscopia de luz. Observou-se o tamanho do fragmento, a disposição espacial do corte, a qualidade da coloração e a presença de todas as camadas da parede vesical (epitélio, lâmina própria, muscular própria e adventícia).

Nos casos onde um ou mais dos parâmetros descritos acima não estavam adequados, novo corte era obtido a partir do bloco de parafina original. Se ainda assim continuassem inadequados, eram excluídos do estudo. Desta maneira, quatro pacientes operados e um do grupo controle foram excluídos do estudo.

Para análise morfométrica, somente foram avaliadas a camada muscular e sua MEC, excluindo-se epitélio, lâmina própria e adventícia.

Todas as análises histológicas foram feitas pelo mesmo examinador, sem conhecimento prévio de quais casos pertenciam ao grupo de pacientes operados ou ao grupo controle.

Para a quantificação da distribuição das fibras do sistema colágeno e fibras musculares, na camada muscular da parede vesical, foi realizada a contagem convencional de pontos (Gundersen *et al.*, 1988), com auxílio de uma lente ocular (abertura numérica, 10x) contendo um retículo com 49 pontos agregado a um microscópio de luz (Figura 3).

Figura 3 - Posicionamento do retículo para contagem dos pontos (cruzamento de linhas) nas células musculares e no tecido conjuntivo: (A) fragmento muscular vesical com aumento de 30x e (B) fragmento de muscular vesical com aumento de 150x

No aumento de 40x no microscópio de luz, foram estudados de três a 18 campos não coincidentes, cobrindo toda a camada muscular presente na lâmina e levando-se em conta, a contagem dos pontos no epimísio e músculo, excluindo-se todos os pontos sobrepostos em artefatos de retração tecidual ou tecido adiposo.

No aumento de 200x no microscópio de luz, foram estudados 20 campos microscópicos não coincidentes, aleatoriamente selecionados na camada muscular, contando-se pontos sobrepostos em perimísio, endomísio e músculo, excluindo-se todos os pontos sobrepostos no epimísio, artefatos de retração tecidual ou tecido adiposo.

Obteve-se, desse modo, a proporção de epimísio em relação ao músculo (Epi/M) no aumento de 40x; a proporção de perimísio e endomísio em relação ao músculo (Peri/M e Endo/M, respectivamente) e a proporção perimísio mais endomísio em relação ao músculo (P+E/M), no aumento de 200x. Estes parâmetros de proporção colágeno/músculo em diferentes compartimentos são denominados “variáveis histológicas”.

3.7 Análise dos Resultados

Comparou-se, inicialmente, as variáveis histológicas dos pacientes em relação aos controles.

Posteriormente, correlacionou-se as variáveis histológicas dos pacientes com seus dados clínicos e parâmetros urodinâmicos.

3.8 Análise Estatística

Inicialmente as variáveis incluídas no estudo foram testadas quanto à sua aderência à distribuição normal, sendo então os resultados expressos como média e desvio padrão ou mediana e limites.

A comparação de variáveis histológicas entre os dois grupos (pacientes *versus* controle) ou entre diferentes situações (ex.: na ausência e presença de retenção urinária) foi feita com a utilização do teste “t” de Student.

Ainda com relação à comparação entre grupos, variáveis histológicas foram comparadas entre pacientes e controles, levando-se em conta a idade dos indivíduos nos dois grupos. O procedimento foi realizado pelo ajustamento de um modelo de análise de covariância.

Nas comparações entre grupos, as variáveis que não mostraram aderência adequada à distribuição normal, foram testadas pelo procedimento de Mann-Whitney. As correlações entre variáveis histológicas e outras variáveis contínuas (ex.: capacidade ou complacência vesical) foram testadas por meio da determinação do coeficiente de Pearson.

Finalmente, o impacto de variáveis clínicas, urodinâmicas ou histológicas sobre eventos (retenção urinária) foi testado pelo ajustamento de um modelo de regressão logística binária.

Nas comparações de grupos com base em variável nominal utilizou-se o teste exato de Fisher.

Em todos os testes foi adotado nível de significância de 0,05.

Os procedimentos estatísticos foram realizados com a versão 10.0 do programa SPSS para Windows³.

³SPSS for Windows. Chicago: SPSS Inc., 2000.

4. Resultados

4.1 Dados Clínicos

A idade dos pacientes variou de 62 a 81 anos, com mediana de 69 anos. Entre os controles, a idade variou de 13 a 60 anos, com mediana de 45,5 anos. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,001$).

Entre os pacientes operados, 12 (63%) apresentavam retenção urinária (com sonda vesical de demora). O tempo de retenção variou de três a 18 meses, com mediana de seis meses. Sete (37%) pacientes não apresentavam retenção urinária e foram operados devido aos sintomas miccionais.

O IPSS variou de 15 a 34, com média de $24,9 \pm 6,1$ nos pacientes operados por sintomas.

O PSA do grupo de pacientes operados variou de 1,6 a 27,4ng/ml, com média de $10,9 \pm 6,4$ ng/ml.

O volume prostático pré-operatório, estabelecido através de ultra-sonografia (USG) transabdominal em 12 (63%) pacientes e pela via transretal em sete (37%), variou de 79 a 178g, com média de $128,6 \pm 32,3$ g (Anexo A).

O peso ressecado da próstata variou de 35 a 205g, com média de $89,7 \pm 46,7$ g.

4.2 Avaliação Urodinâmica

4.2.1 Cistometria de enchimento

A capacidade cistométrica máxima nos pacientes variou de 160 a 500ml, com média de $330,0 \pm 112,6$ ml.

A pressão detrusora na capacidade cistométrica máxima ($\text{pdetCC}_{\text{máx}}$) variou de 5 a $38\text{cmH}_2\text{O}$, com média de $20,6 \pm 10,4\text{cmH}_2\text{O}$.

A complacência vesical variou de 6,4 a $71,4\text{ml/cmH}_2\text{O}$, com média de $21,0 \pm 15,1\text{ml/cmH}_2\text{O}$.

Hiperatividade detrusora (HD) foi demonstrada em 10 (53%) pacientes (Anexo B).

Os resultados referentes à cistometria de enchimento estão agrupados na Tabela 1.

Tabela 1 - Achados urodinâmicos na cistometria de enchimento (n = 19)

PARÂMETROS	MÉDIA $\pm$ DP
$\text{CC}_{\text{máx}}$ (ml)	$330,0 \pm 112,6$
$\text{pdetCC}_{\text{máx}}$ (cmH_2O)	$20,6 \pm 10,4$
Complacência ($\text{ml/cmH}_2\text{O}$)	$21,0 \pm 15,1$
Hiperatividade detrusora*	53%
(*) HD em porcentagem	

4.2.2 Estudo miccional (fluxo/pressão)

O fluxo urinário máximo no estudo fluxo/pressão ($Q_{\text{máx}}$) variou de 0 a 13ml/s, com média de $6,1 \pm 4,0$ ml/s.

A pressão detrusora no estudo fluxo/pressão ($p_{\text{det}}Q_{\text{máx}}$) variou de 55 a 188cmH₂O, com média de $85,5 \pm 30,7$ cmH₂O. Apenas um paciente não conseguiu desencadear contração detrusora no estudo miccional.

O índice de obstrução infravesical variou de 37 a 172, com média de $76,4 \pm 33,0$ (Anexo B).

Os resultados referentes ao estudo fluxo/pressão estão agrupados na Tabela 2.

No Gráfico 1 os resultados do estudo fluxo/pressão de 18 pacientes foram colocados no nomograma da ICS.

Tabela 2 - Achados urodinâmicos referentes ao estudo fluxo/pressão (n = 18)

PARÂMETROS	MÉDIA $\pm$ DP
$Q_{\text{máx}}$ (ml/s)	$6,1 \pm 4,0$
$p_{\text{det}}Q_{\text{máx}}$ (cmH ₂ O)	$85,5 \pm 30,7$
IOIV	$76,4 \pm 33$

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes no nomograma da ICS (n = 18)

4.2.2.1 Contratilidade detrusora

O ICD variou de 81 a 228, com média de $116,1 \pm 33,7$. Com base nestes dados, pelo ICD, a contratilidade detrusora dos pacientes foi classificada como: fraca em seis pacientes, normal em 11 e forte em um (Tabela 3).

Estes resultados estão agrupados no Gráfico 2.

Tabela 3 - Comportamento da contratilidade detrusora avaliado pelo ICD (n=18)

CONTRATILIDADE	Nº PACIENTES (%)
Fraca	6 (33)
Normal	11 (61)
Forte	1 (6)
Total	18 (100)

Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes no nomograma da contratilidade detrusora (n = 18)

4.3 Achados Histológicos

4.3.1 Análise qualitativa dos fragmentos de biopsia vesical

Ao realizarmos a análise qualitativa nos fragmentos de biopsia vesical dos dezoito pacientes e dos oito casos do grupo controle verificou-se:

Observou-se nos fragmentos de bexiga dos pacientes com HPB uma distribuição heterogênea do colágeno nos três níveis estudados. No nível do epimísio, as alterações observadas foram discretas ou inexistentes, em comparação com os controles. No perimísio e endomísio, as alterações foram mais acentuadas, mas também com grande variabilidade de intensidade.

Nas amostras vesicais de pacientes, observou-se padrão de aumento focal do colágeno, constituindo pequenas áreas de substituição/destruição das fibras musculares, em meio ao tecido adjacente normal. Em alguns casos, entretanto, existiam áreas difusas de deposição ou substituição da musculatura por colágeno ao nível do perimísio e endomísio.

As Figuras 4, 5, 6, 7 e 8 demonstram achados representativos das análises histológicas.

Figura 4 - Aumento acentuado do colágeno entre feixes musculares, caracterizando grande aumento da relação epimísio/músculo [setas] (paciente com retenção urinária e hiperatividade detrusora): (A) picrossírius-hematoxilina sem polarização, 46x e (B) picrossírius com polarização, 46x

Figura 5 - Fascículos musculares exibindo grande quantidade de colágeno perimisial e endomisial [setas] adjacentes a fascículos normais [pontas de setas] (paciente com retenção urinária e hiperatividade detrusora): (A) picrossírius-hematoxilina sem polarização, 230x e (B) picrossírius com polarização, 230x

Figura 6 - Aumento discreto do colágeno entre feixes musculares (paciente com retenção urinária e hiperatividade detrusora); picrossírius-hematoxilina, 55x

Figura 7 - Fascículo muscular exibindo grande quantidade de colágeno endomisial [setas] (paciente com retenção urinária e hiperatividade detrusora); picrossírius-hematoxilina, 270x

Figura 8 - Fascículos musculares exibindo discreto aumento focal de colágeno endomisial, detectado com polarização [setas], adjacentes a fascículos normais (paciente sem retenção urinária e sem hiperatividade detrusora); (A) picrossírius-hematoxilina sem polarização, 230x e (B) picrossírius com polarização, 230x

Nos controles, independentemente do sexo, observou-se padrão homogêneo de distribuição do colágeno no detrusor. Em alguns casos, discretas áreas de aumento focal do colágeno foram observadas (Figuras 9, 10, 11 e 12).

Figura 9 - Aspecto histológico normal (controle): (A) picrossírius-hematoxilina sem polarização, 46x e (B) picrossírius com polarização, 46x

Figura 10 - Aspecto histológico normal (controle): (A) picrossírius-hematoxilina sem polarização, 230x e (B) picrossírius com polarização, 230x

Figura 11 - Distribuição homogênea do colágeno no epimísio [setas] (controle); picrossírius-hematoxilina, 55x

Figura 12 - Distribuição homogênea do colágeno no perimísio [pontas de setas] e endomísio [setas] (controle); picrossírius-hematoxilina, 270x

Em resumo, observou-se um padrão de aumento focal de colágeno na camada muscular de pacientes com HPB, observando-se áreas normais adjacentes a áreas com aumento da quantidade de colágeno. A intensidade de aumento do colágeno também variou de paciente para paciente e em diferentes áreas de uma mesma amostra vesical. Nas bexigas dos controles observou-se padrão bem mais homogêneo, com raras áreas de aumento do colágeno no detrusor, de pequena intensidade.

4.3.2 Análise quantitativa dos fragmentos de biopsia vesical

No aumento de 40 vezes (40x), a relação entre o epimísio e o músculo teve uma média de $0,50 \pm 0,23$ nos pacientes e de $0,49 \pm 0,18$ nos controles ($p = 0,907$).

No aumento de 200 vezes (200x), a relação entre o perimísio e o músculo teve uma média de $0,27 \pm 0,09$ e $0,21 \pm 0,06$ nos pacientes e nos controles, respectivamente. Esta diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa ($p = 0,118$).

A relação endomísio/músculo, no aumento de 200 vezes, foi $0,17 \pm 0,07$ nos pacientes com HPB e $0,12 \pm 0,05$ nos controles ($p = 0,091$).

A relação perimísio + endomísio/músculo foi $0,43 \pm 0,13$ nos pacientes com HPB e $0,33 \pm 0,09$ nos controles, respectivamente ($p = 0,054$) (Anexos C e D).

Estes resultados estão expressos na Tabela 4.

Tabela 4 - Variáveis histológicas dos controles e pacientes

VARIÁVEL HISTOLÓGICA	PACIENTES (n = 19)	CONTROLES (n = 8)	p
Epi/M	0,50 ± 0,23	0,49 ± 0,18	0,907
Peri/M	0,27 ± 0,09	0,21 ± 0,06	0,118
Endo/M	0,17 ± 0,07	0,12 ± 0,05	0,091
(P+E)/M	0,43 ± 0,13	0,33 ± 0,09	0,054

4.3.2.1 Comparação dos pacientes e controles em relação à idade

O valor de “p” de 0,054 encontrado na comparação de pacientes e controles em relação ao parâmetro (P+E)/M poderia sugerir uma tendência à diferença entre os grupos. Como os pacientes tinham idade superior aos controles, avaliou-se o impacto da idade na diferença observada.

Com o avanço da idade, de modo geral, observou-se que aumenta a relação (P+E)/M. Avaliamos o impacto da idade entre os pacientes, controles e os dois grupos somados. Quando avaliamos os controles isoladamente, a idade não se correlacionou de forma significativa com a variável (P+E)/M ($p = 0,507$). Já no grupo de pacientes e no conjunto total de indivíduos (pacientes mais controles) a correlação de idade e (P+E)/M foi significativa, com $p = 0,040$ e $p = 0,012$, respectivamente (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 3 - Variável histológica (P+E)/M e idade nos pacientes e nos controles separadamente

Gráfico 4 - Variável histológica (P+E)/M e idade nos pacientes e nos controles em conjunto

Desse modo, por meio da análise de covariância para a variável (P+E)/M, levando-se em conta a idade dos indivíduos, as médias ajustadas são 0,39 e 0,41 para pacientes e controles, respectivamente. O valor de p para esta comparação é de 0,881. Portanto, ficando longe do nível de significância, após o ajustamento para a idade.

4.4 Correlação de Variáveis Histológicas e Dados Clínicos e Urodinâmicos entre os Pacientes

4.4.1 Variáveis histológicas e capacidade vesical

A capacidade vesical nos 19 pacientes variou de 160 a 500ml. Não houve correlação estatisticamente significativa entre a capacidade vesical e a relação colágeno/músculo em nenhum dos compartimentos avaliados (Tabela 5).

Tabela 5 - Variáveis histológicas e capacidade vesical nos pacientes

VARIÁVEL HISTOLÓGICA	CAPACIDADE VESICAL	
	r	p
Epi/M	0,032	0,896
Peri/M	0,392	0,096
Endo/M	0,203	0,403
(P+E)/M	0,373	0,116

4.4.2 Variáveis histológicas e complacência vesical

A complacência vesical variou de 6,4 a 71,4ml/cmH₂O nos dezenove pacientes estudados.

O parâmetro Epi/M não se correlacionou com a complacência ($p = 0,34$). As variáveis Peri/M e Endo/M também não se correlacionaram de forma significativa com a complacência vesical ($p = 0,095$ e $p = 0,104$, respectivamente).

Verificou-se interdependência entre a complacência e o índice (P+E)/M, com valores mais altos deste sendo observados em indivíduos com baixa complacência ($p = 0,043$) (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Correlação entre a variável histológica (P+E)/M e a complacência

4.4.3 Variáveis histológicas e hiperatividade detrusora

Os pacientes foram divididos em dois grupos com base na presença (10 pacientes) ou ausência (nove pacientes) de hiperatividade detrusora.

Entre os pacientes sem hiperatividade detrusora, a relação Epi/M teve média de $0,48 \pm 0,25$, contra $0,52 \pm 0,22$ dos pacientes com hiperatividade detrusora ($p = 0,708$). A relação Endo/M foi de $0,15 \pm 0,08$ e $0,17 \pm 0,06$, respectivamente ($p = 0,534$).

A relação Peri/M apresentou valores significativamente maiores no grupo com hiperatividade detrusora, sendo de $0,32 \pm 0,07$, contra $0,21 \pm 0,08$ entre os pacientes sem hiperatividade detrusora ($p = 0,005$). De forma semelhante, a relação (P+E)/M apresentou valores significativamente maiores no grupo com hiperatividade detrusora, com média de $0,49 \pm 0,11$ contra $0,36 \pm 0,13$ nos pacientes sem hiperatividade detrusora ($p = 0,030$).

Estes dados estão sumarizados na Tabela 6.

Tabela 6 - Relação entre hiperatividade detrusora e variáveis histológicas (n = 19)

VARIÁVEL HISTOLÓGICA	SEM HIPERATIVIDADE DETRUSORA (n = 9) (MÉDIA $\pm$ DP)	COM HIPERATIVIDADE DETRUSORA (n = 10) (MÉDIA $\pm$ DP)	p
Epi/M	$0,48 \pm 0,25$	$0,52 \pm 0,22$	0,708
Peri/M	$0,21 \pm 0,08$	$0,32 \pm 0,07$	0,005
Endo/M	$0,15 \pm 0,08$	$0,17 \pm 0,06$	0,534
(P+E)/M	$0,36 \pm 0,13$	$0,49 \pm 0,11$	0,030

4.4.4 Variáveis histológicas e índice de obstrução infravesical

O índice de obstrução infravesical variou de 37 a 172 em 18 pacientes e não teve correlação estatisticamente significativa com as variáveis Epi/M ($p = 0,519$), Peri/M ($p = 0,431$), Endo/M ($p = 0,801$) ou (P+E)/M ($p = 0,691$).

4.4.5 Variáveis histológicas e índice de contratilidade detrusora

O índice de contratilidade detrusora variou de 81 a 228, com média de $116,06 \pm 33,69$ e não se correlacionou de forma significativa com as variáveis Epi/M ($p = 0,092$), Peri/M ($p = 0,691$), Endo/M ($p = 0,383$) e (P+E)/M com ($p = 0,468$).

4.5 Impacto da Retenção Urinária nas Variáveis Histológicas e Parâmetros Urodinâmicos

Os pacientes foram divididos em dois grupos com base na presença (12 pacientes) ou ausência (sete pacientes) de retenção urinária.

O grupo com retenção urinária apresentou média de idade discretamente superior ao grupo sem retenção, sendo $70,0 \pm 6,9$ e $68,3 \pm 3,9$ anos, respectivamente ($p = 0,558$).

Entre os pacientes com retenção, a capacidade vesical média foi de $296,4 \pm 101,5$ ml, contra $383,4 \pm 104,5$ ml dos pacientes sem retenção ($p = 0,079$).

Oito (67%) pacientes retencionistas apresentaram hiperatividade detrusora, contra um (14%) dos não retencionistas ($p = 0,057$).

A complacência vesical média dos pacientes com retenção foi de $16,2 \pm 9,6$ ml/cmH₂O, contra $29,2 \pm 19,9$ ml/cmH₂O dos pacientes sem retenção,

respectivamente ($p = 0,068$), demonstrando uma tendência a níveis de complacência menores nos pacientes com retenção urinária.

O índice de obstrução infravesical foi significativamente maior nos pacientes retencionistas, com média de $84,9 \pm 37,2$ nos não retencionistas $55,0 \pm 11,5$ ($p = 0,029$).

O índice de contratilidade detrusora foi de $116,1 \pm 40,1$ para os retencionistas contra $116,0 \pm 20,7$ para os pacientes sem retenção ($p = 0,996$).

Entre os pacientes com retenção, a relação Epi/M teve média $0,52 \pm 0,20$; os pacientes sem retenção urinária tiveram a média de $0,48 \pm 0,28$ ($p = 0,748$). A relação Endo/M foi de $0,17 \pm 0,06$ e $0,16 \pm 0,09$, respectivamente ($p = 0,735$).

A relação Peri/M apresentou valores significativamente maiores no grupo com retenção urinária, sendo de $0,31 \pm 0,07$, contra $0,19 \pm 0,08$ entre os pacientes sem retenção ($p = 0,005$).

De forma semelhante, a relação (P+E)/M apresentou valores significativamente maiores no grupo com retenção, com média de $0,47 \pm 0,11$ contra $0,35 \pm 0,14$ nos pacientes sem retenção urinária ($p = 0,047$).

O conjunto de dados está sumarizado na Tabela 7.

Tabela 7 - Comparação entre os pacientes com retenção e sem retenção urinária

PARÂMETROS	COM RETENÇÃO (n = 12) (MÉDIA ± DP)	SEM RETENÇÃO (n = 7) (MÉDIA ± DP)	p
Idade (anos)	70,0 ± 6,9	68,3 ± 3,9	0,558
Capacidade vesical (ml)	296,4 ± 101,5	383,4 ± 104,5	0,079
Hiperatividade detrusora*	67%	14%	0,057
Complacência vesical (ml/cmH ₂ O)	16,2 ± 9,6	29,2 ± 19,9	0,068
IOIV	84,9 ± 37,2	55,0 ± 11,5	0,029
ICD	116,1 ± 40,1	116,0 ± 20,7	0,996
Epi/M	0,52 ± 0,20	0,48 ± 0,28	0,748
Peri/M	0,31 ± 0,07	0,19 ± 0,08	0,005
Endo/M	0,17 ± 0,06	0,16 ± 0,09	0,735
(P+E)/M	0,47 ± 0,11	0,35 ± 0,14	0,047

(*) HD referida em porcentagem

Diante destas manifestações, foi possível o ajustamento do modelo logístico aos dados observados sobre a presença ou ausência de retenção em função de diferentes valores de Peri/M ($p = 0,002$), significando dizer que a probabilidade de se observar retenção urinária nos pacientes aumenta significativamente à medida que a relação Peri/M também aumenta. Este fato é ilustrado no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Probabilidade de retenção urinária nos pacientes com relação à variável histológica Peri/M

5. Discussão

A hiperplasia prostática benigna é uma das doenças mais comuns em homens idosos e pode causar sintomas urinários de intensidade variável. A qualidade de vida dos pacientes pode ser significativamente afetada e, em alguns casos, a função vesical e mesmo a função renal podem ser ameaçadas (Roehrborn e McConnell, 2002).

A obstrução infravesical é o principal elemento implicado na fisiopatologia da HPB (Buttayan *et al.*, 1997; Turner e Brading, 1997; Lemack *et al.*, 1999; Roehrborn e McConnell, 2002). Apesar da reconhecida importância da obstrução infravesical na gênese dos sintomas relacionados à HPB, sabe-se que estes correlacionam-se fracamente com a presença de obstrução infravesical. Estima-se que pouco mais de metade dos pacientes considerados obstruídos clinicamente apresentam evidências urodinâmicas de obstrução (Sirls *et al.*, 1996). Além disso, pacientes com obstrução urodinamicamente confirmada podem ser assintomáticos (Walker *et al.*, 2001).

A variabilidade dos sintomas e repercussões funcionais associados à HPB e a outras doenças acompanhadas de obstrução infravesical demonstram a variedade das respostas patológicas da bexiga ao processo obstrutivo. Para compreender os efeitos da OIV sobre a morfologia, fisiologia e farmacologia vesicais, diversos modelos animais de obstrução foram desenvolvidos usando

inúmeras espécies animais e diferentes metodologias de criar obstrução (Malkowicz *et al.*, 1986; Buttyan *et al.*, 1997). A maioria dos modelos criados baseiam-se em mecanismos constritivos de obstrução, instalados abruptamente. Portanto, não reproduzem o processo lento e gradual de compressão que acompanha a HPB. Além disso, o comportamento miccional da maior parte dos animais usados nos modelos de obstrução difere significativamente do humano. Assim, embora estes estudos sejam importantes para melhorar nosso conhecimento sobre a fisiopatologia da OIV, nem sempre os resultados obtidos com modelos animais são transponíveis para os seres humanos (Lemack *et al.*, 1999).

Poucos estudos em seres humanos foram feitos a respeito dos inúmeros aspectos da fisiologia e morfologia vesical que se encontram alterados nos modelos animais de OIV. Um dos principais motivos para isto é a escassez de material (amostras vesicais) para análise. A maioria dos pacientes com HPB recebe tratamento não cirúrgico e, entre os que são operados, a cirurgia endoscópica é a regra, não permitindo a obtenção de uma amostra vesical adequada. Além disso, observa-se considerável variação entre os pacientes, especialmente em relação à idade, duração dos sintomas e severidade da obstrução. Outro aspecto importante é a existência de co-morbidades como diabetes, doenças neurológicas, cirurgias prévias sobre o trato urinário inferior, radioterapia e uso de medicações, que também contribuem para determinar grande heterogeneidade entre os pacientes.

Devido ao caráter terciário do HC-FMUSP e ao grande número de pacientes atendidos na Instituição, cirurgias abertas para HPB são realizadas

semanalmente, permitindo-nos coletar uma amostra adequada de bexiga sem acarretar qualquer risco ou morbidade aos pacientes. Este fato, associado à existência de laboratórios de pesquisa de grande capacidade na FMUSP, motivou-nos a elaborar um projeto de estudo dos mecanismos moleculares e celulares da disfunção vesical secundária à obstrução infravesical prostática.

Na fase inicial do projeto, representada pelo presente estudo, procuramos correlacionar os parâmetros clínicos e urodinâmicos de pacientes com HPB com a quantificação de colágeno em diferentes níveis da camada muscular da bexiga, aproveitando a experiência do Laboratório de Biologia Celular da FMUSP (LIM/59).

Avaliamos prospectivamente uma população de pacientes com HPB e indicação de prostatectomia transvesical. A idade dos pacientes operados variou de 62 a 81 anos, com mediana de 69 anos, refletindo uma população de elevada prevalência de HPB.

Uma parcela grande dos pacientes (63%) apresentava-se em retenção urinária, o que deve estar relacionado ao caráter terciário de nossa instituição e à carência do sistema público de saúde, que determina que muitos pacientes só recebam tratamento para suas doenças em fases avançadas. O escore de sintomas (IPSS) teve média elevada nos pacientes operados sem retenção, como seria de esperar numa população de pacientes selecionados para cirurgia.

O PSA dos pacientes operados variou de 1,6 a 27,4ng/ml, com média de $10,9 \pm 6,4$ ng/ml. É, portanto, uma média bastante elevada. Fatores que contribuíram para isto foram o grande volume prostático (média de 128,6g) e o uso de cateter de demora pela maioria dos pacientes. Dez pacientes que

apresentavam PSA > 4,0ng/ml foram encaminhados para biopsia transretal, que não revelou adenocarcinoma em nenhum caso.

O estudo urodinâmico foi realizado em todos os pacientes, antes da cirurgia. Observamos valores de capacidade cistométrica, complacência vesical e prevalência de hiperatividade detrusora semelhantes aos de outros estudos de pacientes com HPB (Abrams *et al.*, 1979; Andersen *et al.*, 1979; Andersen, 1982; Jensen *et al.*, 1988b; Madersbacher *et al.*, 1996 e 1999; Vessely *et al.*, 2003).

O estudo miccional revelou que apenas um paciente de nossa série não apresentava obstrução infravesical, definida como índice de obstrução infravesical menor que 40 (o paciente tinha IOIV = 37). Ainda assim, este paciente seria classificado como obstruído no nomograma de Schäfer (Schäfer, 1990). Desta forma, trata-se de uma população com elevada prevalência de obstrução, superior à da maioria das séries da literatura (Abrams *et al.*, 1979; Jensen *et al.*, 1988a; Madersbacher *et al.*, 1999; Blaivas, 1990; Rodrigues *et al.*, 2001; Gomes *et al.*, 2001). Provavelmente, isto está relacionado com o grande volume prostático médio dos pacientes (Madersbacher *et al.*, 1997; Eckhardt *et al.*, 2001; Vesely *et al.*, 2003).

Avaliação do colágeno vesical nos diferentes compartimentos da camada muscular

No músculo liso, o colágeno intercelular tem um importante papel na transmissão mecânica célula a célula da contração em cada fascículo muscular e o colágeno do perimísio e epimísio são importantes na propagação da contração detrusora como um todo (Elbadawi, 1996). Assim, no estudo morfológico é fundamental estudar não somente a quantidade de colágeno vesical, mas também em que local do detrusor o excesso de colágeno está distribuído.

Escolha do grupo controle

Selecionamos como grupo controle para comparações histológicas, indivíduos doadores cadavéricos de órgãos. Este não é um grupo controle verdadeiro, já que não respeita os mesmos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes (casos). Entretanto, trata-se de uma população considerada normal em relação ao trato urinário inferior, já que é composta majoritariamente por adultos jovens, sem co-morbidades significativas e, portanto, com mínima possibilidade de apresentarem alterações funcionais e morfológicas da bexiga decorrentes de processo obstrutivo infravesical e/ou HPB. Como o fragmento vesical é colhido na ocasião da retirada de outros órgãos, não sofre as alterações teciduais de indivíduos submetidos a autópsias. Optamos por não excluir pacientes do sexo feminino, uma vez que nesta faixa etária a proporção de tecido conjuntivo em relação ao músculo liso vesical é semelhante à de homens (Lepor *et al.*, 1992).

A escolha deste grupo de indivíduos, no entanto, é criticável por ser uma população com faixa etária inferior à dos pacientes operados com HPB. Para estudarmos uma população de mesma idade, teríamos que obter fragmentos vesicais de cadáveres, já que não seria ético obter amostras da bexiga de indivíduos que não tivessem indicação de cirurgia com abordagem vesical. Porém, na faixa etária dos pacientes deste estudo (mediana de 69 anos) existe alta prevalência de HPB, obstrução e sintomas miccionais, que não seriam passíveis de avaliação. (Berry *et al.*, 1984; Roehrborn e McConnell, 2002; Walker *et al.*, 2001).

Os pacientes candidatos à cistectomia radical por tumor vesical invasivo também apresentam o inconveniente da elevada prevalência de sintomas, HPB e obstrução, por sua faixa etária. Adicionalmente, as próprias alterações morfológicas e funcionais da bexiga decorrentes da presença do tumor podem contribuir para confundir os resultados.

Considerando todos estes aspectos, concluímos que nenhum grupo controle é ideal e achamos que o grupo escolhido enquadrava-se de forma mais próxima das características ideais, especialmente por não apresentar obstrução infravesical.

Método de coloração

Utilizamos o método de coloração picrossírius-polarização para identificar as fibras colágenas na camada muscular da bexiga (Montes e Junqueira *et al.*, 1991). Trata-se de um método tecnicamente simples, barato e com ótima sensibilidade e especificidade para fibras colágenas. Além disso, apresenta a vantagem de permitir fácil e precisa localização e caracterização dos componentes do tecido que contém moléculas de colágeno orientadas, permitindo correlação precisa entre observações morfológicas e histoquímicas. Outros métodos comumente usados para corar o colágeno são geralmente da categoria dos tricrômicos, como os de Masson, Mallory e van Gieson. Estes métodos, entretanto, não conseguem distinguir adequadamente as fibras reticulínicas das fibras colágenas e a lâmina basal. Além disso, as fibras colágenas podem assumir diferentes colorações num mesmo espécime de tecido (Montes e Junqueira *et al.*, 1991).

Colágeno vesical em pacientes *versus* controles

Para quantificar as variações regionais do colágeno nos dois grupos, a relação colágeno/músculo liso foi determinada no endomísio, perimísio e epimísio. Também calculamos a somatória do colágeno do perimísio e do endomísio em relação ao músculo (P+E/M). A análise do colágeno do perimísio e endomísio é feita com o mesmo aumento (200x) e sua somatória representa a determinação global do colágeno em nível fascicular.

No grupo controle, praticamente todos os fascículos musculares foram normais. Nos obstruídos, encontramos fascículos musculares normais adjacentes a fascículos com variados graus de desorganização e deposição de colágeno. Achados semelhantes foram relatados por outros autores que demonstraram que a fibrose da camada muscular própria da bexiga varia em grau entre diferentes pacientes e mesmo em diferentes áreas de um mesmo espécime vesical (Elbadawi *et al.*, 1998).

Observamos que os diferentes compartimentos avaliados comportam-se diferentemente em termos de proporção colágeno/músculo. O colágeno do epimísio comportou-se igualmente entre controles e pacientes. O colágeno do perimísio demonstrou tendência a aumento entre os pacientes, assim como no nível de endomísio. Também avaliamos estes dois compartimentos associadamente, por apresentarem íntimo contato com as células musculares lisas. Houve um aumento da proporção de colágeno/músculo nos fascículos musculares de pacientes em relação aos controles (perimísio + endomísio/músculo). Esta diferença também não foi considerada estatisticamente significativa ($p=0,054$),

provavelmente devido ao pequeno número de pacientes do grupo controle, mas indica uma clara tendência.

Estes achados são semelhantes aos de Charlton *et al.* (1999), que avaliaram bexigas de pacientes com hiperatividade detrusora. Demonstraram pequena diferença na proporção de colágeno de pacientes com hiperatividade detrusora em comparação com os controles normais. Levantaram a hipótese de que esta diferença de colágeno entre os grupos possa refletir simplesmente a variação da idade média entre os grupos. Entretanto, assim como em nosso estudo, alterações focais marcantes estiveram presentes nos pacientes com hiperatividade detrusora e não foram vistas em nenhum paciente do grupo controle. Da mesma forma, Gosling (1997) demonstrou o padrão focal da fibrose detrusora em pacientes com HPB.

A observação de que em bexigas obstruídas há áreas cuja camada muscular aparece completamente normal em termos de quantificação de colágeno é bastante relevante. Não é possível determinar com certeza qual é a seqüência dos eventos que levam à formação de áreas de completa desorganização e deposição de colágeno em bexigas obstruídas. É possível que, num estágio inicial ocorra desnervação e hipertrofia de células musculares (Elbadawi *et al.*, 1993; Charlton *et al.*, 1999). As áreas mais afetadas poderiam evoluir com maior hipertrofia e deposição de colágeno. Desta forma, todos os estágios da cistopatia obstrutiva podem estar presentes num mesmo paciente, incluindo áreas de preservação normal da arquitetura vesical. Outros pacientes podem exibir somente alterações iniciais do processo.

A distribuição focal das alterações implica que os mecanismos causadores também tenham caráter localizado e restrito. No momento, estes mecanismos são desconhecidos, existindo algumas hipóteses. Uma delas é que uma lesão inicial focal pode ocorrer em virtude de hiperdistensão de alguns feixes ou fascículos musculares com uma orientação particular na parede vesical. Isto poderia levar à lesão do detrusor, terminações nervosas ou ambos. Além disso, pode haver feixes ou fascículos com vascularização precária que, durante a contração, tornam-se hipóxicos. Episódios repetidos de hipóxia poderiam determinar as alterações observadas na camada muscular da bexiga, incluindo mudanças da matriz extracelular e da inervação das células musculares lisas (Charlton *et al.*, 1999).

Impacto da idade na proporção colágeno/músculo

De um modo geral, todos os órgãos e sistemas do organismo têm um declínio de sua função com o envelhecimento. Estas alterações dependentes da idade são graduais e progressivas. No trato urinário inferior também são observadas alterações expressivas com o envelhecimento. Entretanto, uma definição clara das alterações da bexiga relacionadas à idade tem sido difícil de estabelecer em seres humanos. Isto ocorre porque (a) há poucos estudos funcionais e histológicos realizados com idosos considerados normais; (b) pela alta prevalência de condições que potencialmente afetam a bexiga nesta população e (c) pela inexistência de estudos longitudinais.

Em nosso estudo, ao considerarmos a idade dos pacientes operados e do grupo controle, observamos que a idade média dos controles foi

significativamente inferior à dos pacientes operados. Calculamos o impacto da idade na diferença encontrada em relação à quantidade de colágeno nos dois grupos. Ao agruparmos pacientes e controles, demonstramos que a idade correlacionou-se claramente com o aumento do colágeno.

Lepor *et al.* (1992) avaliaram a proporção colágeno/músculo em bexigas de homens e mulheres de duas faixas etárias (35 a 45 e 65 a 75 anos). Demonstraram que a proporção de colágeno/músculo aumenta com a idade nos dois sexos e não difere entre os sexos na mesma faixa etária. Assim, propuseram que a idade é a responsável pela diferença de colágeno entre os grupos. Seus resultados, entretanto, devem ser avaliados com reservas por não terem incluído dados clínicos/urodinâmicos. Além disso, não avaliaram o colágeno em compartimentos diferentes.

Bercovich *et al.* (1999) avaliaram a fibrose vesical em amostras de 72 pacientes submetidos à cirurgia aberta para HPB. Também demonstraram forte correlação da idade com a fibrose vesical. Embora não tenham realizado exames urodinâmicos nos pacientes, demonstraram forte correlação da fibrose vesical com a fluxometria livre, resíduo miccional e escore de sintomas. Não realizaram análise multivariada para determinar quais dos fatores correlacionam-se independentemente com maior fibrose vesical.

Correlação entre colágeno vesical e parâmetros clínicos e urodinâmicos dos pacientes com HPB

Complacência e colágeno vesical

Correlacionamos a complacência vesical dos pacientes com a proporção de colágeno/músculo nos diferentes níveis da camada muscular. Não observamos correlação entre colágeno e complacência em nenhum dos três níveis avaliados isoladamente, mas demonstramos interdependência entre complacência e a quantidade de colágeno do perímísio e endomísio (P+E/M), de modo que maior proporção de colágeno associou-se com menor complacência.

A associação entre obstrução infravesical e diminuição da complacência vesical é um achado conhecido de estudos clínicos e experimentais. Diversos estudos demonstraram diminuição da complacência vesical em pacientes com obstrução anatômica ou funcional da bexiga (Akino *et al.*, 1996; Kaufman *et al.*, 1996; Sullivan e Yalla, 1996; Krishna *et al.*, 1998; Madersbacher *et al.*, 1999; Lal *et al.*, 1999; Schulte-Baukloh 2002). Acredita-se que o mecanismo envolvido na diminuição da complacência vesical em pacientes com obstrução infravesical seja dependente da maior deposição de colágeno na parede vesical, levando à diminuição da elasticidade vesical e podendo causar danos à contratilidade detrusora (Kim *et al.*, 1991; Landau *et al.*, 1994; Mauroy 1997; Peters *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 2000).

Não se conhece precisamente o tempo, nem a intensidade da obstrução necessários para que estas alterações ocorram. Sabe-se, entretanto, que estas alterações podem ser revertidas com a desobstrução (Gomes *et al.*, 2001). Akino *et al.* (1996) demonstraram completa normalização do reservatório vesical em cerca de 50% dos pacientes submetidos a

prostatectomia que apresentavam diminuição da complacência. Leng e McGuire (2003) demonstraram melhora significativa da complacência vesical, um mês após desobstrução cirúrgica, em um grupo de nove homens com idade média de 75 anos.

Em nosso estudo, houve correlação da complacência apenas com um dos parâmetros de colágeno avaliados (P+E/M). Além da obstrução, sabe-se que diversos aspectos têm influência sobre a quantidade de colágeno na bexiga e a complacência vesical, incluindo a idade, presença de hiperatividade detrusora, infecções, uso prolongado de cateter vesical e outros. Assim, será necessário ampliarmos a população do estudo para podermos melhor caracterizar a relação entre complacência e colágeno vesical em homens com HPB.

Obstrução infravesical e colágeno vesical

Não observamos correlações significantes entre o índice de obstrução infravesical e a proporção colágeno/músculo nos diferentes níveis avaliados.

Madersbacher *et al.* (1999) demonstraram correlação significativa entre obstrução infravesical e complacência, com os pacientes mais obstruídos tendendo a apresentar pior complacência. Como a complacência vesical freqüentemente correlaciona-se com a quantidade de colágeno, é possível que a obstrução infravesical também correlacione-se. Em nosso estudo, observamos elevado índice de obstrução nos pacientes. Assim, a correlação de obstrução e colágeno ficou prejudicada, já que não tínhamos pacientes não obstruídos na população.

Hiperatividade detrusora e colágeno vesical

Comparamos a proporção de colágeno/músculo nos diferentes compartimentos com base na presença (10 pacientes) ou ausência (nove pacientes) de hiperatividade detrusora. Não houve diferença entre os grupos no nível de epimísio. Os pacientes com hiperatividade detrusora exibiram maior quantidade de colágeno no perimísio do que os pacientes sem hiperatividade detrusora, com alto nível de significância ($p = 0,005$). Curiosamente, no nível de endomísio, a relação colágeno/músculo foi praticamente igual nos dois grupos. A relação (P+E)/M apresentou valores significativamente maiores no grupo com hiperatividade detrusora, mas isso foi causado provavelmente pela grande diferença no nível de perimísio. Esta dissociação entre os achados de endomísio e perimísio nos grupos com e sem hiperatividade detrusora foi inesperada e não soubemos como explicá-la, já que a relação colágeno/músculo nestes dois níveis comportou-se de forma semelhante quando comparamos pacientes com controles. É possível que estes achados estejam influenciados por outros fatores, como idade, uso de sonda, grau de obstrução infravesical e tamanho da amostra do estudo.

Charlton *et al.* (1999) também demonstraram diferença na proporção de colágeno de pacientes com hiperatividade detrusora em comparação com os controles normais. Sua população, entretanto, não incluiu pacientes com HPB.

Impacto da retenção urinária no colágeno vesical e parâmetros urodinâmicos

No presente estudo, comparamos dois grupos com base na presença (12 pacientes) ou ausência (sete pacientes) de retenção urinária.

Os grupos mostraram-se homogêneos em relação à idade, não apresentando diferença estatisticamente significativa.

Entre os parâmetros urodinâmicos avaliados, a capacidade vesical média dos pacientes com retenção e sem retenção não diferiu significativamente. Entre os retencionistas, oito (67%) apresentaram hiperatividade detrusora, contra um (14%) dos não retencionistas ($p = 0,057$). Este dado reflete uma tendência a maior prevalência de hiperatividade detrusora no grupo com retenção urinária. É possível que o uso de cateter vesical de demora promova alterações vesicais como desfuncionalização, inflamação ou infecção, que podem aumentar a hiperatividade detrusora.

A complacência vesical nos pacientes com retenção demonstrou tendência a ser menor do que a dos não retencionistas, porém sem significância estatística ($p = 0,068$). Novamente, aspectos relacionados ao uso crônico de cateter vesical como desfuncionalização, inflamação ou infecção, podem ter influência na complacência vesical. Não podemos descartar, entretanto, que o mecanismo seja inverso. Ou seja, é possível que os pacientes que entraram em retenção são justamente os que tiveram maiores alterações da camada muscular da bexiga, com aumento do colágeno e piora da complacência.

O grupo de pacientes com retenção urinária apresentou grau de obstrução medido pelo IOIV significativamente superior ao dos não retencionistas. A

contratilidade detrusora, medida pelo ICD foi semelhante nos dois grupos. Estes resultados demonstram que os pacientes com retenção urinária evoluíram para esta condição provavelmente devido ao processo obstrutivo infravesical ser mais severo, sem que a contratilidade detrusora contribuísse de maneira decisiva. Estes dados nos surpreenderam já que tínhamos como provável a diminuição da contratilidade detrusora no grupo com retenção urinária.

Em relação à proporção colágeno/músculo, não se verificou diferenças entre retencionistas e não retencionistas no nível do epimísio e endomísio. No nível do perimísio, demonstrou-se valores significativamente maiores no grupo com retenção urinária frente aos sem retenção. Por conta desta diferença, o parâmetro (P+E)/M também foi estatisticamente maior no grupo de retencionistas. Estas alterações foram muito semelhantes às encontradas quando comparamos os pacientes com base na presença ou ausência de hiperatividade detrusora. Isto não foi surpresa, já que muitos pacientes com hiperatividade detrusora eram retencionistas. Assim, é necessário ampliarmos a casuística para entendermos melhor as inter-relações entre retenção urinária, quantidade de colágeno e parâmetros urodinâmicos.

Os achados deste estudo não nos permitiram estabelecer de forma clara diversos aspectos das inter-relações entre o colágeno na bexiga, envelhecimento, obstrução infravesical e outros parâmetros funcionais da bexiga. Alguns aspectos importantes, como a obstrução infravesical, não puderam ser adequadamente avaliados devido ao tamanho da amostra de pacientes. Este aspecto também impediu uma avaliação mais profunda das diferenças entre os pacientes e

controles e o impacto da idade na alteração da quantidade de colágeno. O estudo de uma população maior de pacientes e controles, envolvendo outros aspectos moleculares e celulares, será necessário para aumentar nosso entendimento sobre estes e outros aspectos relacionados aos mecanismos moleculares e celulares da disfunção vesical secundária à obstrução infravesical prostática.

6. Conclusões

- a. Na maioria dos pacientes com obstrução infravesical por hiperplasia prostática benigna a camada muscular vesical apresentou alterações focais de deposição de colágeno, em graus variáveis.
- b. Em comparação com o grupo controle observou-se uma tendência a aumento do colágeno nos pacientes com hiperplasia prostática benigna nos níveis de perimísio e endomísio.
- c. O aumento do colágeno no nível compreendendo perimísio e endomísio correlacionou-se com diminuição da complacência vesical, com aumento da prevalência de hiperatividade detrusora e da chance de retenção urinária.

7. Anexos

[illegible]

ANEXO C - Proporção das variáveis histológicas dos pacientes

Nº Paciente	Epi 40x	Músculo 40x	Peri 200 x	Endo 200x	Músculo 200x	Epi/M	Peri/M	Endo/M	P+E/M
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									

ANEXO D - Sexo, idade e proporção das variáveis histológicas do grupo controle

[illegible]

8. Referências

Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *Br J Urol*. 1979; 51:129-34.

Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Feneley RC. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol*. 1979; 121(5):640-2.

Abrams P, Donovan JL, de la Rosette JJ, Schäfer W. International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: background, aims, and methodology. *Neurourol Urodyn*. 1997; 16(2):79-91.

Abrams P, Buzelin JM, Griffiths D. The urodynamic assessment of lower urinary tract symptoms. Proceedings of 4th International Consultation on BPH. FCI; 1998. 232-77.

Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int*. 1999; 84(1):14-5.

Abrams P, Griffiths D, Höfner K, Liao L, Schäfer W, Tubaro A, Zimmern P. The urodynamic assessment of lower urinary tract symptoms. 5th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Paris, 2000.

Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187:116-26.

Akino H, Gobara M, Okada K. Bladder dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia: relevance of cystometry as prognostic indicator of the outcome after prostatectomy. *Int J Urol.* 1996; 3(6):441-7.

Andersen JT, Nordling J, Walter S. Prostatism. I. The correlation between symptoms, cystometric and urodynamic findings. *Scand J Urol Nephrol.* 1979; 13(3):229-36.

Andersen JT. Prostatism. III. Detrusor hyperreflexia and residual urine. Clinical and urodynamic aspects and the influence of surgery on the prostate. *Scand J Urol Nephrol.* 1982; 16(1):25-30.

Andrade GB, Riet-Correa F, Montes GS, Battlehner CN, Saldiva PH. Dating of fibrotic lesions by the Picrosirius-polarization method. An application using the lesions of Lechiguana (bovine focal proliferative fibrogranulomatous panniculitis). *Eur J Histochem.* 1997; 41(3):203-9.

Barry MJ, Carlton CE, Coffey D. Recommendations of the International Consensus Committee concerning prostate symptom score (I-PSS) and quality of life assessment. In Cockett ATK, Aso U, Denis L. Proceedings of the Internacional Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Channel Islands. Scientific Communication Inc. 1992. p. 323-5

Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, Colodny AH, Retik AB. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA*. 1984; 252(5):650-2.

Bercovich E, Barabino G, Pirozzi-Farina F, Deriu M. A multivariate analysis of lower urinary tract ageing and urinary symptoms: the role of fibrosis. *Arch Ital Urol Androl*. 1999; 71(5):287-92.

Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984; 132(3):474-9.

Blaivas JG. Pathophysiology and differential diagnosis of benign prostatic hypertrophy. *Urology*. 1988; 32:5-11.

Blaivas JG. Multichannel urodynamic studies in men with benign prostatic hyperplasia. Indications and interpretation. *Urol Clin North Am*. 1990; 17(3):543-52.

Blaivas J. Obstructive uropathy in the male. *Urol Clin North Am.* 1996; 23(3):373-84.

Broderick GA, Longhurst PA, Juniewicz PE, Wein AJ, Levin RM. A novel canine model of partial outlet obstruction secondary to prostatic hypertrophy. *World J Urol.* 1994; 12:245-8.

Buttayan R, Chen MW, Levin RM. Animal models of bladder outlet obstruction and molecular insights into the basis for the development of bladder dysfunction. *Eur Urol.* 1997; 32(Suppl 1):32.

Chacko S, Longhurst PA. Contractile proteins and their response to bladder outlet obstruction. *Adv Exp Med Biol.* 1995; 385:55-63; [discussion] 75-9.

Chacko S, DiSanto ME, Menon C, Zheng Y, Hypolite, JA, Wein, AJ. Contractile protein changes in urinary bladder smooth muscle following outlet obstruction. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1998. (in press).

Charlton RG, Morley AR, Chambers P, Gillespie JI. Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder. *BJU Int.* 1999; 84(9):953-60.

Cortivo R, Pagano F, Passerini G, Abatangelo G, Castellani I. Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. *Br J Urol.* 1981; 53(2):134-7.

Damaser MS, Haugaard N, Uvelius B. Partial obstruction of the rat urinary bladder: effects on mitochondria and mitochondrial glucose metabolism in detrusor smooth muscle cells. *Neurourol Urodyn*. 1997; 16:601-7.

de Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am*. 1993; 20(3):383-401.

de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997; 50(6A Suppl):36-52; discussion 53-6.

Deveaud CM, Macarak EJ, Kucich U, Ewalt DH, Abrams WR, Howard PS. Molecular analysis of collagens in bladder fibrosis. *J Urol*. 1998; 160(4):1518-27.

DiSanto ME, Stein R, Chang S, Hypolite JA, Zheng Y, Zderic S, Wein AJ, Chacko S. Alteration in expression of myosin isoforms in detrusor smooth muscle following bladder outlet obstruction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003; 285(6):C1397-410. Epub 2003 Jul 30.

Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms, prostate volume, and urodynamic findings in elderly male volunteers without and with LUTS and in patients with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001; 58(6):966-71.

Elbadawi A. Functional pathology of urinary bladder muscularis: the new frontier in diagnostic uropathology. *Semin Diagn Pathol*. 1993; 10(4):314-54.

Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction.

IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol*. 1993; 150(5 Pt 2):1681-95.

Elbadawi A. Functional anatomy of the organs of micturition. *Urol Clin North Am*.

1996; 23(2):177-210.

Elbadawi A, Diokno AC, Millard RJ. The aging bladder: morphology and

urodynamics. *World J Urol*. 1998; 16 Suppl 1:S10-34.

Ewalt DH, Howard PS, Blyth B, Snyder HM 3rd, Duckett JW, Levin RM, Macarak

EJ. Is lamina propria matrix responsible for normal bladder compliance? *J Urol*.

1992; 148(2 Pt 2):544-9.

Ghoniem GM, Roach MB, Lewis VH, Harmon EP. The value of leak pressure and

bladder compliance in the urodynamic evaluation of meningomyelocele patients.

J Urol. 1990; 144(6):1440-2.

Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, Richard F, Garraway WM, Sagnier PP,

Guess HA, Rhodes T, Boyle P, Lieber MM. Health-related quality of life associated

with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology*. 1998; 51:(428-36).

Gomes CM, Disanto ME, Horan P, Levin RM, Wein AJ, Chacko S. Improved

contractility of obstructed bladders after Tadenan treatment is associated with

reversal of altered myosin isoform expression. *J Urol*. 2000; 163(6):2008-13.

Gomes CM, Trigo-Rocha F, Arap MA, Arap S. Bladder outlet obstruction and urodynamic evaluation in patients with benign prostatic hyperplasia. *Braz.J.Urol.* 2001; 27(6):575-88.

Gosling JA, Dixon JS. Structure of trabeculated detrusor smooth muscle in cases of prostatic hypertrophy. *Urol Int.* 1980; 35(5):351-5.

Gosling JA. Modification of bladder structure in response to outflow obstruction and ageing. *Eur Urol.* 1997; 32(Suppl 1):9-14.

Griffiths D. Basics of pressure-flow studies. *World J Urol.* 1995; 13(1):30-3.

Griffiths D, Höfner K, van Mastrigt R, Rollema HJ, Spangberg A, Gleason D. Standardization of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance, and urethral obstruction. International Continence Society Subcommittee on Standardization of Terminology of Pressure-Flow Studies. *Neurourol Urodyn.* 1997; 16(1):1-18.

Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS.* 1988; 96(5):379-94.

Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *Prostate.* 1989; 2(suppl):69-77.

Hsu TH, Levin RM, Wein AJ, Haugaard N. Alterations of mitochondrial oxidative metabolism in rabbit urinary bladder after partial outlet obstruction. *Mol Cell Biochem.* 1994; 141(1):21-6.

Hulmes DJ. Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures. *J Struct Biol.* 2002; 137(1-2):2-10.

Jensen KM, Jorgensen JB, Mogensen P. Urodynamics in prostatism. II. Prognostic value of pressure-flow study combined with stop-flow test. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988a; 114:72-7.

Jensen KM, Jorgensen JB, Mogensen P. Urodynamics in prostatism. III. Prognostic value of medium-fill water cystometry. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988b; 114:78-83.

Junqueira LC, Carneiro J. Tecido conjuntivo. In: Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*, 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004; p. 92-124.

Kaufman AM, Ritchey ML, Roberts AC, Rudy DC, McGuire EJ. Decreased bladder compliance in patients with myelomeningocele treated with radiological observation. *J Urol.* 1996; 156(6):2031-3.

Kim JC, Yoon JY, Seo SI, Hwang TK, Park YH. Effects of partial bladder outlet obstruction and its relief on types I and III collagen and detrusor contractility in the rat. *Neurourol Urodyn.* 2000; 19(1):29-42.

Kim KM, Kogan BA, Massad CA, Huang YC. Collagen and elastin in the obstructed fetal bladder. *J Urol.* 1991; 146(2 (Pt 2)):528-31.

Krishna A, Lal P, Gupta A, Madan U. Posterior urethral valves after infancy-urodynamic consequences. *Pediatr Surg Int.* 1998; 13(7):504-7.

Lal R, Bhatnagar V, Agarwala S, Grover VP, Mitra DK. Urodynamic evaluation in boys treated for posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int.* 1999; 15(5-6):358-62.

Landau EH, Jayanthi VR, Churchill BM, Shapiro E, Gilmour RF, Khoury AE, Macarak EJ, McLorie GA, Steckler RE, Kogan BA. Loss of elasticity in dysfunctional bladders: urodynamic and histochemical correlation. *J Urol.* 1994; 152(2 Pt 2):702-5.

Lemack GE, Zimmern PE, McConnell JD. Outlet obstruction-induced bladder dysfunction. *AUA Update Series.* 1999; 18(10): 73-80.

Leng WW, McGuire EJ. Obstructive uropathy induced bladder dysfunction can be reversible: bladder compliance measures before and after treatment. *J Urol.* 2003; 169(2):563-6.

Lepor H, Sunaryadi I, Hartanto V, Shapiro E. Quantitative morphometry of the adult human bladder. *J Urol.* 1992; 148(2 Pt 1):414-7.

Levin RM, Saito M, Wein AJ, Packard D, Cohen A, Haugaard N. Effect of partial outlet obstruction on choline acetyltransferase activity in the rat and rabbit. *Neurourol Urodyn.* 1993; 12:255-61.

Levin RM, Monson FC, Haugaard N, Buttyan R, Hudson A, Roelofs M, Sartore S, Wein AJ. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *Urol Clin North Am.* 1995; 22:263-83.

Levin RM, Levin SS, Zhao Y, Buttyan R. Cellular and molecular aspects of bladder hypertrophy. *Eur Urol.* 1997a; 32(Suppl 1):15-21.

Levin RM, Yu HJ, Kim KB, Longhurst PA, Wein AJ, Damaser MS. Etiology of bladder dysfunction secondary to partial outlet obstruction. Calcium dysregulation in bladder power generation and the ability to perform work. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1997b; 184:43-50.

Lim CS, Abrams P. The Abrams-Griffiths nomogram. *World J Urol.* 1995; 13(1):34-9.

Lin AT, Chen KK, Yang CH, Chang LS. Effects of outlet obstruction and its reversal on mitochondrial enzyme activity in rabbit urinary bladders. *J Urol.* 1998; 160(6 Pt 1):2258-62.

Lin VK, McConnell JD. Effects of obstruction on bladder contractile proteins. *Prog Clin Biol Res.* 1994; 386:263-9.

Madersbacher S, Klingler HC, Schatzl G, Stulnig T, Schmidbauer CP, Marberger M. Age related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1996; 156(5):1662-7.

Madersbacher S, Klingler HC, Djavan B, Stulnig T, Schatzl G, Schmidbauer CP, Marberger M. Is obstruction predictable by clinical evaluation in patients with lower urinary tract symptoms? *Br J Urol*. 1997; 80(1):72-7.

Madersbacher S, Pycha A, Klingler CH, Mian C, Djavan B, Stulnig T, Marberger M. Interrelationships of bladder compliance with age, detrusor instability, and obstruction in elderly men with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn*. 1999; 18(1):3-15.

Malkowicz SB, Wein AJ, Elbadawi A, Van Arsdalen K, Ruggieri MR, Levin RM. Acute biochemical and functional alterations in the partially obstructed rabbit urinary bladder. *J Urol*. 1986; 136(6):1324-9.

Mauroy B. Bladder consequences of prostatic obstruction. *Eur Urol*. 1997; 32 Suppl 1:3-8.

McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*. 1994; 8:1-17.

McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. Leak-point pressures. *Urol Clin North Am*. 1996; 23(2):253-62.

Montes GS, Junqueira L C. Histochemical localization of collagen and of proteoglycans in tissues. In: Nimni ME. *Collagen*. Boca Raton: CRC Press. 1988; chapt. 3, p. 41.

Montes GS, Junqueira LC. The use of the Picrosirius-polarization method for the study of the biopathology of collagen. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991; 86(Suppl 3):1-11.

Murakumo M, Ushiki T, Abe K, Matsumura K, Shinno Y, Koyanagi T. Three-dimensional arrangement of collagen and elastin fibers in the human urinary bladder: a scanning electron microscopic study. *J Urol*. 1995; 154(1):251-6.

Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens and collagen-related diseases. *Ann Med*. 2001; 33(1):7-21.

Nevel-McGarvey CA, Rohrmann D, Levin RM, Hudson AP. Mitochondrial and mitochondrial-related nuclear genetic function in rabbit urinary bladder following reversal of outlet obstruction. *Mol Cell Biochem*. 1999; 197(1-2):161-72.

Nielsen KK, Andersen CB, Petersen LK, Oxlund H, Nordling J. Morphological, stereological, and biochemical analysis of the mini-pig urinary bladder after chronic outflow obstruction and after recovery from obstruction. *Neurourol Urodyn*. 1995; 14(3):269-84.

Ottani V, Raspanti M, Ruggeri A. Collagen structure and functional implications. *Micron*. 2001; 32(3):251-60.

Park JM, Yang T, Arend LJ, Schnermann JB, Peters CA, Freeman MR, Briggs JP. Obstruction stimulates COX-2 expression in bladder smooth muscle cells via increased mechanical stretch. *Am J Physiol*. 1999; 276(1 Pt 2):F129-36.

Payne CK. Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of urinary incontinence and overactive bladder. *Urology*. 1998; 51(2A Suppl):3-10.

Peters CA, Freeman MR, Fernandez CA, Shepard J, Wiederschain DG, Moses MA. Dysregulated proteolytic balance as the basis of excess extracellular matrix in fibrotic disease. *Am J Physiol*. 1997; 272(6 Pt 2):R1960-5.

Radzinski C, McGuire EJ, Smith D, Wein AJ, Levin RM, Miller LF, Elbadawi A. Creation of a feline model of obstructive uropathy. *J Urol*. 1991; 145:859.

Reuter VE. Urinary bladder, ureter and renal pelvis. In: Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997: 835-847.

Rodrigues P, Lucon AM, Freire GC, Arap S. Urodynamic pressure flow studies can predict the clinical outcome after transurethral prostatic resection. *J Urol*. 2001; 165(2):499-502.

Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. ed. *Campbell's Urology*. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 2002. pp. 1297-330.

Schäfer W. Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am*. 1990; 17(3):553-66.

Schulte-Baukloh H, Michael T, Miller K, Knispel HH. Alfuzosin in the treatment of high leak-point pressure in children with neurogenic bladder. *BJU Int.* 2002; 90(7):716-20.

Shapiro E, Becich MJ, Perlman E, Lepor H. Bladder wall abnormalities in myelodysplastic bladders: a computer assisted morphometric analysis. *J Urol.* 1991; 145(5):1024-9.

Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol.* 1986; 135(1):90-3.

Sirls LT, Kirkemo AK, Jay J. Lack of correlation of the American Urological Association Symptom 7 Index with urodynamic bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn.* 1996;1 5(5):447-56; [discussion 457].

Steers WD. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ. ed. *Campbell's Urology*, Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1998. pp. 870-915.

Sullivan MP, Yalla SV. Detrusor contractility and compliance characteristics in adult male patients with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. *J Urol.* 1996; 155(6):1995-2000.

Susset JG, Servot-Viguié D, Lamy F, Madernas P, Black R. Collagen in 155 human bladders. *Invest Urol.* 1978; 16(3):204-6.

Sutherland RS, Baskin LS, Kogan BA, Cunha G. Neuroanatomical changes in the rat bladder after bladder outlet obstruction. *Br J Urol.* 1998; 82(6):895-901.

Tammela TL, Wein AJ, Levin RM. Effect of tetrodotoxin on the phasic and tonic responses of isolated rabbit urinary bladder smooth muscle to field stimulation. *J Urol.* 1992; 148(6):1937-40.

Tekgul S, Yoshino K, Bagli D, Carr MC, Mitchell ME, Yao LY. Collagen types I and III localization by in situ hybridization and immunohistochemistry in the partially obstructed young rabbit bladder. *J Urol.* 1996; 156(2 Pt 2):582-6.

Turner WH, Brading AF. Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pharmacol Ther.* 1997; 75(2):77-110.

Uvelius B, Lindner P, Mattiasson A. Collagen content in the rat urinary bladder following removal of an experimental infravesical outlet obstruction. *Urol Int.* 1991; 47(4):245-9.

Vesely S, Knutson T, Fall M, Damber JE, Dahlstrand C. Clinical diagnosis of bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms: reliability of commonly measured parameters and the role of idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn.* 2003; 22(4):301-5.

Vogel WF. Collagen-receptor signaling in health and disease. *Eur J Dermatol.* 2001; 11(6):506-14.

Walker RM, Romano G, Davies AH, Theodorou NA, Springall RG, Carter SS. Pressure flow study data in a group of asymptomatic male control patients 45 years old or older. *J Urol.* 2001; 165(2):683-7.

Zhou Y, Mack PO, Ling EA. Degenerative changes of afferent neurons in the lumbosacral dorsal root ganglia following complete urethral obstruction in guinea pigs. *Scand J Urol Nephrol.* 1999; 33(1):5-9.

Zimmern PE, Lin VK, McConnell JD. Smooth-muscle physiology. *Urol Clin North Am.* 1996; 23(2):211-9.

9. Apêndice

Escore Internacional de Sintomas Prostáticos						
	Nenhuma	Menos de de 1 vez em 5	Menos de 1/2 das vezes	Metade das vezes	Mais de 1/2 das vezes	Quase sempre
1. No último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5
2. No último mês, quantas vezes você teve de urinar novamente em 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 começou 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 vezes
7. No último mês, quantas vezes, em média, você teve de se levantar à noite para urinar?	0	1	2	3	4	5

Escore total de sintomas:

Qualidade de Vida Relacionada aos Sintomas Urinários							
	Feliz	Muito Satisfeito	Satisfeito	Regular	Insatisfeito	Muito Insatisfeito	Infeliz
Se você tivesse que passar o resto da sua vida com sua condição urinária da forma como está hoje, como se sentiria?	0	1	2	3	4	5	6

Índice de avaliação da qualidade de vida: