

André Moreira de Assis

Efeito da embolização das artérias prostáticas no componente dinâmico da hiperplasia prostática benigna: achados de elastografia por ultrassonografia (Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2021**

André Moreira de Assis

Efeito da embolização das artérias prostáticas no componente dinâmico da hiperplasia prostática benigna: achados de elastografia por ultrassonografia (Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco César Carnevale

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Assis, André Moreira de

Efeito da embolização das artérias prostáticas no
componente dinâmico da hiperplasia prostática
benigna : achados de elastografia por
ultrassonografia / André Moreira de Assis. -- São
Paulo, 2021.

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

Programa de Radiologia.

Orientador: Francisco César Carnevale.

Descritores: 1.Técnicas de imagem por
elasticidade 2.Ultrassonografia 3.Embolização
terapêutica 4.Hiperplasia prostática 5.Sintomas do
trato urinário inferior 6.Procedimentos
endovasculares

USP/FM/DBD-264/21|

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À Mari, meu amor, pela compreensão, apoio e parceria incondicionais, mesmo nos momentos inevitáveis de ausência...

À minha família, Marcia, Rui, Rodrigo, Adriana, Aninha, Juju e D. Cida, as pessoas mais importantes da minha vida...

À minha segunda família, Quitéria, Vital, Ju, Bento e Miguel, exemplos de amor e união.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco César Carnevale, orientador, amigo e mentor, por ter me aberto tantas portas na vida acadêmica, e outras mais nas vidas profissional e pessoal.

Ao Dr. Airton Mota Moreira, ser humano iluminado e exemplo de cuidado com o próximo, pelos ensinamentos e momentos compartilhados na última década.

Aos demais professores do passado e do presente, em especial ao Dr. Ricardo Augusto de Paula Pinto, que me inspirou a trilhar os caminhos fascinantes da Radiologia Intervencionista.

Ao Dr. Antonio Sérgio Zafred Marcelino e ao Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês na figura do seu diretor – Dr. Luiz Fernando Lima Reis – que, de maneira altruísta, viabilizaram a execução deste estudo.

À enfermeira Vanessa Cristina de Paula Rodrigues, exemplo de dedicação aos pacientes e aos amigos, pela sua contribuição inestimável para o desenrolar deste projeto de pesquisa, e de tantos outros.

Às equipes administrativas da CRIEP, do Hospital Sírio-Libanês/SP e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Aos amigos médicos assistentes do serviço de Radiologia Intervencionista do HC-FMUSP – Yoshi, Kanas, Fernanda, Abdala, Dr. Fratezi, Marcio, Aline, Bruna e Dr. Osvaldo.

Aos profissionais da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da USP, e ao Prof. Dr. Alberto Azoubel Antunes, pelo apoio à linha de pesquisa que resultou na elaboração desta tese.

Aos residentes do serviço de Radiologia Intervencionista do HC-FMUSP que se dedicaram à assistência dos pacientes incluídos neste projeto.

À Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Radiologia e à secretária Lia Melo, por todo o suporte e dedicação aos alunos.

Aos pacientes incluídos neste estudo e aos seus familiares, todo o meu respeito e gratidão.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

desta publicação:

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia e fatores de risco da HPB.....	2
1.2	Fisiopatologia da HPB.....	3
1.3	Manifestações clínicas e história natural da HPB.....	4
1.4	Diagnóstico da HPB.....	5
1.5	Avaliação por imagem da HPB.....	6
1.6	Elastografia por US (EUS).....	6
1.6.1	Física da EUS.....	7
1.6.2	Tipos de EUS e uso clínico.....	8
1.6.3	Limitações técnicas da EUS.....	9
1.7	Tratamento clínico da HPB.....	11
1.8	Tratamento cirúrgico da HPB.....	12
1.8.1	Embolização das artérias prostáticas (EAP).....	15
2	OBJETIVOS.....	20
3	METODOLOGIA.....	22
3.1	Desenho do estudo.....	23
3.2	Local e época.....	23
3.3	Cálculo amostral.....	23
3.4	Seleção de pacientes.....	24
3.5	Desfechos e variáveis estudadas.....	25
3.6	Definições.....	26
3.7	Avaliação pré-EAP.....	26
3.7.1	Protocolo técnico da EUS.....	28

3.8	Protocolo técnico da EAP.....	30
3.9	Protocolo de seguimento.....	32
3.10	Eventos adversos.....	33
3.11	Análise estatística.....	35
4	RESULTADOS	37
4.1	Dados demográficos.....	38
4.2	Características das EAP.....	38
4.3	Desfecho primário.....	39
4.4	Desfechos secundários.....	42
4.4.1	Eficácia da EAP.....	42
4.4.2	Segurança da EAP.....	44
4.4.3	Associação entre os parâmetros elastográficos iniciais e as variáveis de eficácia da EAP.....	45
4.4.4	Análises <i>Receiver Operating Characteristic (ROC)</i>	47
5	DISCUSSÃO.....	50
5.1	Mecanismos de ação da EAP.....	52
5.2	EUS na seleção de pacientes para a EAP.....	55
5.3	Limitações do estudo.....	58
5.4	Perspectivas futuras.....	59
5.5	Considerações finais	61
6	CONCLUSÕES.....	63
7	ANEXOS.....	65
	ANEXO A. Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) e subitem QoL traduzidos.....	66
	ANEXO B. Aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP do HC-FMUSP.....	67
	ANEXO C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	70
8	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICE	

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AUA – *American Urological Association*

AUC – Área sob a curva (*Area under the curve*)

c – Velocidade de onda

CAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CIRSE – *Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe*

cm^3 – Centímetro cúbico

DP – Desvio-Padrão

EAP – Embolização das Artérias Prostáticas

EAU – *European Association of Urology*

EM – *Elastic Modulus*

EUS – Elastografia por Ultrassonografia

Fr – French

HC-FMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HoLEP – *Holmium Laser Enucleation of the Prostate*

HPB – Hiperplasia Prostática Benigna

InRad – Instituto de Radiologia

kPa – Kilopascal

IC95% – Intervalo de confiança 95%

IPP – Protrusão prostática intravesical

IPSS – *International Prostate Symptom Score*

LUTS – Sintomas do trato urinário inferior (*Lower Urinary Tract Symptoms*)

m/s – Metro por segundo

ME – Módulo elástico

mg/dL – Miligrama por decilitro

mL/s – Mililitro por segundo

MTOPS – *Medical Therapy of Prostatic Symptoms trial*

n – Número de pacientes

ng/dL – Nanograma por decilitro

P – P-valor

PCR – Proteína C reativa

PErFecTED – Proximal Embolization First, Then Embolize Distal

PSA – Antígeno prostático específico (*Prostate-specific antigen*)

PVA – Polivinilalcool

PVR – Resíduo urinário pós-miccional (*Post-void residual volume*)

Qmax – Fluxo urinário máximo

QoL – Qualidade de vida (*Quality of Life index*)

R – Coeficiente de correlação

RM – Ressonância magnética

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

ROI – *Region of interest*

RTUp – Ressecção transuretral da próstata

SE – Elastografia por compressão (*Strain Elastography*)

SW – Onda de cisalhamento (*Shear Wave*)

SWE – Elastografia por ondas de cisalhamento (*Shear Wave Elastography*)

SWV – Velocidade de onda de cisalhamento (*Shear Wave Velocity*)

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TUIP – Incisão transuretral da próstata

TUMT – Terapia por micro-ondas transuretral

TUNA – Ablação transuretral por agulha

US – Ultrassonografia

US-E – *Ultrasound Elastography*

Zp – Zona periférica (da próstata)

Zt – Zona transicional (da próstata)

Zt/Zp – Relação elastográfica zona transicional / zona periférica

ZVi – Índice de volumetria zonal da próstata (*Zonal Volumetric index*)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de Clavien-Dindo para complicações cirúrgicas, adaptada para a EAP (traduzido da referência 80)	34
Tabela 2 – Características demográficas da amostra – HC-FMUSP – 2018 a 2019.....	38
Tabela 3 – Características das EAP – HC-FMUSP – 2018 a 2019.....	39
Tabela 4 – Evolução das variáveis elastográficas após a EAP – HC-FMUSP – 2018 a 2019	41
Tabela 5 – Desfechos de eficácia da EAP – HC-FMUSP – 2018 a 2020.....	43
Tabela 6 – Coeficientes de correlação entre as variáveis elastográficas iniciais e os desfechos de eficácia da EAP de 1 ano de seguimento.....	47
Tabela 7 – Valores de corte para as variáveis elastográficas iniciais, AUC e intervalos de confiança para as curvas ROC.....	49
Tabela 8 – Valores de sensibilidade e especificidade obtidos para os valores de corte das variáveis elastográficas iniciais.....	49

LISTAS DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Evolução dos parâmetros elastográficos após a EAP (pacientes representados individualmente). Zt = Zona transicional; Zp = Zona periférica..... 40
- Gráfico 2** – Evolução dos desfechos de eficácia da EAP durante o seguimento clínico (valores médios) 43
- Gráfico 3 (a)** – Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre os valores iniciais de SWV (m/s) (eixo X) e os valores de IPSS de 12 meses (eixo Y; R = 0,68; P = 0,002). SWV = *Shear-wave velocity*..... 45
- Gráfico 3 (b)** – Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre os valores iniciais de ME (kPa) (eixo X) e os valores de IPSS de 12 meses (eixo Y; R = 0,62; P = 0,007). ME = Módulo elástico..... 46
- Gráfico 3 (c)** – Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre os valores iniciais Zt/Zp (eixo X) e os valores de IPSS de 1 ano (eixo Y; R = 0,52; P = 0,03). Zt/Zp = Relação elastográfica zona transicional / zona periférica..... 46
- Gráfico 4 (a)** – Curvas ROC demonstrando valores de sensibilidade e especificidade para múltiplos pontos de corte do Módulo Elástico (ME) inicial..... 48
- Gráfico 4 (b)** – Curvas ROC demonstrando valores de sensibilidade e especificidade para múltiplos pontos de corte de *Shear wave velocity* (SWV) inicial..... 48
- Gráfico 4 (c)** – Curvas ROC demonstrando valores de sensibilidade e especificidade para múltiplos pontos de corte da relação elastográfica Zona transicional / Zona periférica (Zt/Zp) inicial..... 48

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 (a)** – Diâmetro transverso máximo da próstata em imagem de RM ponderada em T2, plano axial..... 27
- Figura 1 (b)** – Diâmetros anteroposterior e craniocaudal máximos da próstata em imagem de RM ponderada em T2, plano sagital..... 28
- Figura 2** – Avaliação simultânea do mapa elastográfico e de imagens ultrassonográficas em modo B. R = ROI posicionado na zona periférica direita; T1 = ROI posicionado na zona de transição periuretral direita. Notar a heterogeneidade elastográfica da zona transicional direita..... 29
- Figura 3** – Imagem de elastografia por ultrassonografia demonstrando a quantificação do módulo elástico no terço médio da zona transicional da próstata..... 30
- Figura 4** – Imagens de elastografia por ultrassonografia do mesmo paciente, em diferentes planos axiais ao nível do terço médio da zona transicional. Em B, são observadas áreas de perda de medida elastográfica (áreas não quadriculadas, setas). O SWV, neste caso, foi extraído do mapa elastográfico demonstrado em A..... 31
- Figura 5** – Protocolo de seguimento. EAP = Embolização das artérias prostáticas; EUS = Elastografia por ultrassonografia; RM = Ressonância magnética..... 33
- Figura 6** – Comparação da elasticidade prostática pré e pós-EAP (paciente #12), demonstrando redução do valor médio de *Shear Wave Velocity* (SWV) da zona transicional após o procedimento..... 40
- Figura 7** – Imagem de elastografia por ultrassonografia (EUS) demonstrando perda parcial do sinal elastográfico no terço anterior da zona transicional (seta)..... 42

Figura 8 (a) – Imagem de ultrassonografia (US) pela via transretal evidenciando material hipocogênico amorfo, móvel, no interior da bexiga (seta). **(b)** – Imagem de US pela via abdominal evidenciando o mesmo achado descrito (seta), e ausência de fluxo ao Doppler, podendo corresponder à coágulo..... 44

Figura 9 – Imagens de ultrassonografia pela via transretal em modo B pré- (a) e pós-EAP (b) demonstrando redução volumétrica da próstata e hipocogenicidade da zona transicional (setas)..... 62

RESUMO

Assis AM. *Efeito da embolização das artérias prostáticas no componente dinâmico da hiperplasia prostática benigna: achados de elastografia por ultrassonografia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Objetivos: Determinar o efeito da embolização das artérias prostáticas (EAP) na elasticidade da próstata, conforme achados de elastografia por ultrassonografia (EUS), assim como descrever o papel da EUS na avaliação pré- e pós-EAP. **Metodologia:** Esse é um estudo de coorte prospectivo, realizado em centro único, que incluiu 20 pacientes submetidos à EAP para tratamento de sintomas do trato urinário inferior (LUTS) atribuídos à hiperplasia prostática benigna (HPB). Avaliações pré-EAP, e aos 3 e 12 meses de seguimento incluíram consulta clínica, aplicação dos questionários *International Prostate Symptom Score* (IPSS) e o subitem *Quality of Life* (QoL), dosagem do antígeno prostático específico (PSA) sérico, ressonância magnética (RM) da próstata e urofluxometria para determinação do fluxo urinário máximo (Q_{max}). EUS com medida do módulo elástico (ME) e *shear wave velocity* (SWV) da próstata, bem como o cálculo da relação elastográfica zona transicional / zona periférica (Zt/Zp), foram realizadas antes da EAP, e a 1 mês de seguimento clínico após o procedimento. **Resultados:** Dezesete pacientes fizeram parte da análise estatística. Após a EAP, a EUS demonstrou redução significativa do ME médio (46,3 kPa *versus* 34,4 kPa, -24,7%, $P < 0,0001$) e do SWV médio da próstata (4,46 m/s *versus* 3,55 m/s, -20,0%, $P < 0,0001$). Ainda, a relação Zt/Zp apresentou redução média significativa de 44,5% ($P = 0,01$). Todos os 17 pacientes apresentaram melhora significativa dos LUTS ($P < 0,05$ para IPSS, QoL, volume prostático, Q_{max} e PSA). Houve correlação positiva moderada entre o ME inicial e o IPSS de 1 ano, entre o SWV inicial e o IPSS de 1 ano e entre a Zt/Zp inicial e o IPSS de

1 ano ($P < 0,05$ para todos). SWV inicial $\geq 5,59$ m/s e ME inicial $\geq 50,14$ foram preditivos de resultados clínicos e urológicos subótimos após a EAP, com sensibilidade e especificidade elevadas. Um paciente apresentou falha clínica aos 12 meses de seguimento clínico (5,9%). Houve uma complicação menor nesta coorte (5,9%), correspondendo a um caso de hematúria autolimitada. **Conclusões:** A EAP causou aumento da elasticidade da próstata, levando a efeito positivo no componente dinâmico da HPB. Os parâmetros elastográficos iniciais apresentaram correlação positiva moderada com os valores de IPSS após a EAP. Valores iniciais elevados de ME e SWV apresentaram altas sensibilidade e especificidade para resultados subótimos após a EAP, podendo ser usados como preditores dos resultados clínicos do procedimento.

Descritores: Técnicas de imagem por elasticidade; Ultrassonografia; Embolização terapêutica; Hiperplasia prostática; Sintomas do trato urinário inferior; Procedimentos endovasculares.

ABSTRACT

Assis AM. *Effects of prostatic artery embolization on the dynamic component of benign prostate hyperplasia as assessed by ultrasound elastography* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Purpose: To determine the effects of Prostatic Artery Embolization (PAE) on prostate elasticity as assessed by Ultrasound Elastography (US-E), as well as to describe the role of US-E as a novel tool in both pre- and post-PAE evaluation. **Materials and methods:** This is a prospective, single-center investigation that included 20 patients undergoing PAE for treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) attributed to benign prostate hyperplasia (BPH). Baseline, 3-month, and 1-year follow-up evaluations were performed and included prostate-specific antigen (PSA), uroflowmetry to assess the peak urinary flow rate (Q_{max}), pelvic Magnetic Resonance Imaging (MRI) and clinical assessment using the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire and the IPSS-Quality of life (QoL) item. US-E with measurement of the prostatic Elastic Modulus (EM) and Shear Wave Velocity (SWV) was performed before PAE and at 1-month follow-up, and the transitional / peripheral zone elastographic ratio (Z_t/Z_p) was calculated. **Results:** Seventeen patients entered statistical analysis. After PAE, US-E showed a significant reduction of mean prostatic EM (46.3 kPa versus 34.4 kPa, -24.7%, $P < 0.0001$) and SWV (4.46 m/s versus 3.55 m/s, -20.0%, $P < 0.0001$). Also, Z_t/Z_p was significant reduced by 44.5% ($P = 0.01$). All seventeen patients presented with significant LUTS improvement after PAE ($P < 0.05$ for IPSS, QoL, prostatic volume, Q_{max} and PSA). There was moderate positive correlation between baseline EM and 1-year IPSS, baseline SWV and 1-year IPSS, and baseline Z_t/Z_p and 1-year IPSS ($P < 0.05$ for all). Baseline SWV ≥ 5.59 m/s and baseline EM ≥ 50.14 kPa correlated to unfavorable outcomes after PAE with

high degrees of sensitivity and specificity. One patient presented with clinical failure at 1-year follow-up (5.9%). There was one minor complication in the cohort (5.9%), corresponding to self-limited hematuria. **Conclusions:** PAE significantly reduced prostatic EM, SWV and Zt/Zp, leading to a positive effect on BPH dynamic component related to prostatic elasticity. All baseline elastographic parameters presented with moderate positive correlation with 12-month IPSS. High baseline EM and SWV predicted suboptimal outcomes after PAE, featuring US-E as an additional diagnostic and prognostic tool for PAE evaluation.

Descriptors: Elasticity imaging techniques; Ultrasonography; Embolization, therapeutic; Prostatic hyperplasia; Lower urinary tract symptoms; Endovascular procedures.

1 INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma das doenças mais frequentemente diagnosticadas no homem, e sua prevalência aumenta com a idade¹. HPB refere-se ao diagnóstico histológico decorrente da proliferação anormal de tecido glandular epitelial, de células musculares lisas e tecido conjuntivo na zona transicional da próstata².

A HPB pode levar ao aumento volumétrico da próstata e a alteração da sua elasticidade tecidual normal, causando obstrução infravesical e sintomas do trato urinário inferior (LUTS – *lower urinary tract symptoms*), com consequente piora de qualidade de vida dos pacientes³.

1.1 Epidemiologia e fatores de risco da HPB

A HPB é uma das doenças mais frequentes da humanidade, e sua exata prevalência é variável de acordo com a população estudada⁴. Berry e colaboradores¹, em uma compilação de dados de 5 estudos previamente publicados, descreveram a prevalência da doença em 8% dos homens na quarta década de vida, enquanto 50% deles apresentavam evidências de HPB histológica entre a 5ª e 6ª décadas. Em uma análise que incluiu quase mil homens com média de idade de 61 anos submetidos a um programa de detecção de câncer de próstata no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), demonstrou-se que 48% deles apresentavam LUTS atribuídos à HPB, de intensidade moderada a grave⁵.

Enquanto o desenvolvimento de HPB histológica é inexorável com o passar dos anos, a taxa de crescimento anual da próstata é variável de indivíduo para indivíduo. Estudo

longitudinal utilizando-se ultrassonografia (US) transretal para medida da próstata evidenciou uma taxa de crescimento anual médio de 1,6%⁶.

A etiologia da HPB não é completamente compreendida, ainda que a presença de testículos funcionais e a inflamação crônica, seja sistêmica ou local, sejam considerados fatores de risco relevantes⁴. Níveis elevados de proteína C reativa (PCR), um marcador inflamatório, foram associados ao desenvolvimento da HPB⁷. Ainda, a obesidade, o diabetes e a síndrome metabólica parecem aumentar o risco do desenvolvimento da HPB, provavelmente devido ao processo inflamatório crônico relacionado à essas enfermidades⁴. Ainda, evidências indicam a influência da etnia e da hereditariedade no desenvolvimento da doença⁸.

1.2 Fisiopatologia da HPB

A HPB produz sintomas em decorrência de dois mecanismos fisiopatológicos distintos, presentes simultaneamente em graus variáveis. No primeiro, o crescimento de nódulos benignos na zona transicional periuretral leva a compressão extrínseca da uretra e obstrução infravesical – o chamado *componente estático* da HPB - e está relacionada ao aumento volumétrico da próstata. Além desse mecanismo, o aumento do tônus muscular liso da glândula – o *componente dinâmico* da HPB – também parece exercer papel importante na fisiopatologia da doença, levando à redução da elasticidade da próstata e contribuindo para o desenvolvimento dos LUTS⁹⁻¹¹. De fato, a correlação entre o volume da próstata e a gravidade dos sintomas é fraca¹².

Apesar de vários mecanismos influenciarem no tônus muscular liso da próstata, este é principalmente controlado por meio do sistema nervoso autônomo, em decorrência da

ativação de receptores alfa-adrenérgicos por mediadores simpáticos¹³. Estudos demonstraram ainda um *upregulation* na expressão de alfa-1A-receptores (cerca de 9 vezes), e de alfa-1D-receptores (cerca de 3 vezes) na HPB¹⁴, provavelmente relacionados ao aumento global do tônus muscular da glândula. Bloqueadores desses receptores são amplamente utilizados na prática clínica para o controle dos LUTS, sugerindo um importante papel do componente dinâmico da HPB na gênese dos sintomas^{13,14}.

Finalmente, o aumento volumétrico da próstata parece causar efeitos secundários na bexiga, incluindo instabilidade ou hiperatividade do detrusor. Esse efeito, somado às modificações da complacência e contratilidade da bexiga relacionadas à idade, também estão envolvidos na produção de LUTS¹⁵.

1.3 Manifestações clínicas e história natural da HPB

Uma parcela dos pacientes não apresenta sintomas, apesar da presença de HPB histológica. Quando presentes, as manifestações clínicas da HPB são usualmente progressivas com a idade, e uma minoria dos pacientes pode apresentar melhora espontânea sem tratamento específico^{16,17}.

Os LUTS podem ser divididos didaticamente em dois grupos^{18,19}:

- Sintomas de esvaziamento: jato fraco, jato interrompido, gotejamento final, esvaziamento incompleto, hesitação no início da micção, esforço miccional, incontinência paradoxal e retenção urinária.
- Sintomas de armazenamento: aumento da frequência miccional, capacidade vesical reduzida, urgência, nictúria, incontinência de urgência e dor suprapúbica.

A história natural da HPB foi previamente descrita. Em um estudo de coorte prospectivo incluindo 9628 homens com LUTS moderados, cerca de um quarto dos pacientes evoluiu para sintomas graves durante o período médio de acompanhamento de 5,9 anos²⁰. Sem tratamento, a doença pode levar à complicações conhecidas, como retenção urinária, infecção, insuficiência renal pós-renal, hematúria, formação de cálculos vesicais e divertículos^{21,22}.

1.4 Diagnóstico da HPB

A avaliação inicial deve ser feita em todos os pacientes com sintomas sugestivos de obstrução infravesical, e deverá considerar: história clínica compatível com HPB, quantificação dos sintomas por meio do *International Prostate Symptom Score* (IPSS – anexo 1), incluindo o subitem *Quality of Life index* (QoL), exame físico abdominal e toque retal, além de mensuração sérica do antígeno prostático específico (PSA). Os LUTS não são específicos e, por isso, outros testes diagnósticos podem ser necessários para determinar a etiologia das manifestações clínicas, incluindo: urofluxometria para determinação do fluxo urinário máximo (Qmax), ultrassonografia (US) com medida do volume prostático e do resíduo urinário pós-miccional (PVR), estudo urodinâmico invasivo, ressonância magnética (RM) e endoscopia do trato urinário inferior, além da dosagem sérica de ureia e creatinina²³. O exame de urina pode ser obtido para excluir a presença de infecção urinária, além de fornecer dados que levem à suspeita de outra causa para os LUTS.

1.5 Avaliação por imagem da HPB

A US é o exame de imagem mais importante na avaliação da HPB, fornecendo dados importantes para o diagnóstico como o volume prostático, PVR, protrusão prostática intravesical (IPP), além de identificar possíveis complicações como calculose intravesical, presença de divertículos e comprometimento renal pós-renal com hidronefrose²⁴. A via transretal não é necessária rotineiramente para fins diagnósticos.

A tomografia computadorizada (TC) e a RM não são usualmente realizadas na avaliação da HPB, exceto para a avaliação pré-operatória específica de alguns procedimentos terapêuticos, como a embolização das artérias prostáticas (EAP). Nesta situação, fornecem informações valiosas sobre a anatomia vascular da pelve e a volumetria zonal da próstata, além de excluir outras doenças relacionadas ou não aos LUTS, como o câncer de próstata^{3,11}.

1.6 Elastografia por US (EUS)

A EUS é um método diagnóstico que se baseia na mensuração da elasticidade dos tecidos, tendo sido descrita durante a década de 1990^{25,26}. Por meio dela, é possível identificar e quantificar a dureza de tecidos biológicos acometidos por diferentes processos patológicos, benignos ou malignos. A quantificação da elasticidade tecidual pode ser descrita por meio do módulo elástico (ME ou Γ , medido em kilopascals – kPa), ou pela velocidade de onda que atravessa o tecido ou material (c , medida em m/s)²⁷.

A técnica evoluiu com o decorrer das últimas décadas, sendo atualmente utilizada na prática clínica em diversos contextos, como na avaliação do grau de fibrose

parenquimatosa em hepatopatias crônicas, e para caracterização de lesões focais de órgãos como a mama, a próstata e a tireoide²⁸. Entretanto, sua utilização no contexto da HPB ainda é pouco investigada²⁹⁻³³.

1.6.1 Física da EUS

A elastografia avalia a elasticidade dos tecidos, ou seja, a sua capacidade de resistir à deformação quando submetida a uma força. Considerando que o tecido avaliado é inteiramente elástico, a sua elasticidade pode ser descrita por³⁴:

$$\sigma = \Gamma \cdot \epsilon$$

onde o *estresse* (σ) refere-se à força aplicada por unidade de área (medida em kPa), a *deformação* (ϵ) refere-se à expansão por unidade de medida, e o ME (Γ , medida em kPa) relaciona as variáveis *estresse* e *deformação*. Dessa maneira, quanto maior for o ME, maior é a capacidade do material ou tecido a resistir à deformação, ou, em outras palavras, maior a sua rigidez.

Ainda, o ME também se relaciona com a velocidade de propagação de ondas pelo material ou tecido quando utilizados métodos de deformação dinâmica, conforme a seguinte equação³⁴:

$$c = \sqrt{\frac{\Gamma}{\rho}}$$

onde c corresponde à velocidade da onda, Γ corresponde ao ME, e ρ corresponde à densidade do material. O ME e a velocidade da onda são diretamente proporcionais e fortemente associados, de modo que maiores velocidades de onda são encontradas em tecidos ou materiais de maior rigidez e menor elasticidade. Além disso, a conversão entre ME e c é tecnicamente simples, sendo feita por meio de fórmulas matemáticas²⁸.

1.6.2 Tipos de EUS e uso clínico

Duas principais formas de elastografia se estabeleceram para uso clínico na atualidade^{28,34}. Na elastografia por compressão (*strain elastography*, SE), a deformação tecidual é induzida pelo operador do transdutor do dispositivo, ou por mecanismos de geração de deformação endógenos, como os batimentos cardíacos, sendo utilizados em ecocardiografia e para a avaliação intestinal. É um método de avaliação semi-quantitativo, uma vez que não fornece diretamente valores de ME. Entretanto, regiões de interesse (*region of interest*, ROI) podem ser demarcadas nas imagens, de maneira que é possível comparar razões de elasticidade entre tecidos acometidos por processos patológicos e tecidos presumidamente normais, desde que ambos estejam sendo submetidos à uma mesma força^{28,34}.

O segundo método de elastografia utilizado na prática clínica é a elastografia por ondas de cisalhamento (*shear wave elastography*, SWE), em que o mecanismo de deformação tecidual é dinâmico, por meio da geração de ondas mecânicas que serão conduzidas pelo material a ser avaliado. As ondas de cisalhamento (*shear waves*, SW) são semelhantes às ondas ultrassonográficas convencionais, exceto por duas características relevantes: 1) são ondas de menor velocidade, usualmente de 1-10 m/s, e 2) a incidência das ondas é transversal ao tecido avaliado. A SWE tem como vantagens a possibilidade de avaliação qualitativa e quantitativa da elasticidade tecidual, e a possibilidade de acompanhamento dos mapas de elasticidade e do modo B da US convencional em tempo real, permitindo que o operador seja guiado por características anatômicas e elastográficas simultaneamente^{28,35}. A SWE é utilizada em múltiplos cenários clínicos, como na avaliação de doenças hepáticas difusas e na diferenciação de nódulos em diversos órgãos e tecidos³⁴.

Mais recentemente, com a publicação do estudo piloto desta investigação³⁶, a EUS foi descrita como ferramenta para determinar os efeitos da EAP sobre a elasticidade prostática, ajudando na compreensão dos mecanismos de ação do procedimento. A partir de então, abriu-se a possibilidade de utilizar a EUS como ferramenta diagnóstica e prognóstica para pacientes candidatos à EAP, capaz de fornecer características anatômicas e funcionais relevantes na avaliação do paciente portador de HPB sintomática.

Em 2019, o estudo piloto demonstrou, baseado em resultados preliminares de oito pacientes submetidos à EAP, que o procedimento leva não somente à redução volumétrica da próstata, mas também a um efeito positivo no tônus muscular alfa-mediado responsável pelo mecanismo dinâmico da HPB. Baseando-se em variáveis elastográficas objetivas, foi observada redução significativa do ME e da SWV da próstata após a EAP (-29.8% e -19.0% respectivamente, $P < 0.01$ para ambos)³⁶. Pouco depois, outro estudo apresentou resultados semelhantes, após avaliação retrospectiva de uma coorte de 11 pacientes submetidos à EAP, com base em achados de SE. Apesar da SE não fornecer variáveis numéricas, os autores foram capazes de construir mapas elastográficos de qualidade adequada em cinco pacientes, demonstrando aumento médio da elasticidade de 15,9% considerando-se toda a próstata, e de 32,6% considerando-se somente a zona transicional ($P < 0,05$ para ambos)³⁷.

1.6.3 Limitações técnicas da EUS

Com o crescente interesse nos métodos diagnósticos elastográficos, é fundamental compreender as limitações técnicas relacionadas à reprodutibilidade das mensurações. Diversos aspectos técnicos podem prejudicar a avaliação por EUS, alguns deles

relacionados à US convencional – formação de sombra acústica, reverberação, e à própria natureza operador-dependente do método^{35,38}. Outra limitação específica é decorrente da atenuação da propagação das ondas mecânicas pelo próprio tecido, de maneira que estruturas mais profundas podem ter a sua avaliação prejudicada pelo método²¹.

A falta de sistematização dos parâmetros do aparelho, como ganho, frequência, dimensão das ROIs, entre outros, também podem levar a resultados enviesados. Ainda, as diferenças técnicas entre fabricantes podem dificultar a comparação dos resultados obtidos^{35,38,39}.

Dos métodos descritos previamente, a SE é a mais desafiadora e de difícil reprodutibilidade, pois depende de aplicação de força pelo próprio operador do dispositivo, inerentemente susceptível à variabilidade biomecânica na geração dos estímulos. Dessa maneira, a SE gera avaliações semi-quantitativas, dificultando as comparações longitudinais ao longo do tempo. Essas limitações são menos relevantes nos sistemas mais recentes, baseados em SWE^{28,39,40}.

Limitações da EUS para a avaliação da próstata incluem a presença de calcificações e alterações de elasticidade focal, como áreas de prostatite e câncer. Na SE, a aplicação de força com intensidade constante é difícil pela via transretal, o que não acontece na SWE. A SWE da próstata, por sua vez, tem como limitações específicas a perda de sinal na zona transicional anterior em próstatas com volume muito aumentado, além da dificuldade técnica na estabilização da imagem nos planos avaliados, o que pode ser mitigada através do treinamento específico do operador⁴¹.

1.7 Tratamento clínico da HPB

Em relação ao tratamento do paciente com sintomas decorrentes da HPB, a decisão deve ser tomada cuidadosamente, refletida, individualizada e discutida juntamente com o paciente e seus familiares. A participação do paciente na escolha do seu tratamento tem importância fundamental, uma vez que o impacto dos sintomas na qualidade de vida é considerado decisivo nesta escolha. As várias opções para o manejo de pacientes com HPB incluem a observação clínica, orientações dietéticas e comportamentais, e as terapias medicamentosas e cirúrgicas convencionais ou minimamente invasivas^{3,10}.

A observação clínica é frequentemente utilizada para pacientes pouco sintomáticos e sem complicações atribuíveis à HPB. Dentre as principais medidas estão incluídas mudanças comportamentais, como a redução da ingestão de líquidos e frutas à noite, e a redução da ingestão de agentes irritativos como álcool, café e cigarros, além da perda de peso e aumento da atividade física^{23,42}.

A maioria dos pacientes com HPB sintomática é candidata à terapia farmacológica, dentre as quais múltiplas classes de medicamentos são atualmente utilizadas¹⁰: antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos, inibidores da 5-alfa-redutase, inibidores das fosfodiesterase-5, antimuscarínicos, fitoterápicos, entre outros.

Os antagonistas alfa-adrenérgicos, especialmente os de segunda e terceira geração – doxazosina, terazosina, alfuzosina, tansulosina e silodosina – são as drogas mais frequentemente utilizadas como tratamento inicial, levando à melhora sintomática (cerca de 4-6 pontos na escala IPSS) e aumento do Qmax em 1,5-2,5 mL/s^{10,43}. O mecanismo de ação dos antagonistas alfa-adrenérgicos está relacionado à redução do tônus simpático da próstata, levando à melhora da obstrução infravesical e dos LUTS. Entretanto, não são

isentos de complicações, sendo as mais relevantes: tontura, hipotensão postural e disfunção ejaculatória¹⁰.

Dois estudos relevantes avaliaram os resultados do tratamento combinado com antagonistas alfa-adrenérgicos e inibidores da 5-alfa-redutase para a HPB sintomática, que se mostraram superiores à monoterapia no que diz respeito à melhora clínica, aumento do fluxo urinário e risco de progressão da doença^{44,45}. O estudo MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms trial*)⁴⁴, publicado originalmente em 2003, demonstrou que a combinação de antagonistas alfa-adrenérgicos e inibidores da 5-alfa-redutase apresentou o melhor desfecho em relação ao risco de progressão da HPB (redução do risco relativo = 66% versus placebo, $P < 0,001$). Ainda, a combinação de medicamentos resultou em maior redução do IPSS quando comparada a qualquer uma das duas classes de medicação quando utilizadas isoladamente ($P < 0,01$ para ambas as comparações). Finalmente, o estudo CombAT⁴⁵ também demonstrou superioridade da terapia medicamentosa combinada, com menor risco de progressão para retenção urinária ou necessidade de tratamento cirúrgico quando comparado à tansulosina isoladamente para pacientes portadores de próstata > 40 cm³. Efeitos colaterais dos inibidores da 5-alfa-redutase incluem redução da libido e disfunção erétil e ejaculatória¹⁰.

1.8 Tratamento cirúrgico da HPB

As modalidades de tratamento cirúrgico são usualmente indicadas para pacientes com sintomatologia refratária ao tratamento medicamentoso habitual, para pacientes intolerantes à essas medicações, ou para pacientes evoluindo com complicações específicas da HPB como hematúria, insuficiência renal pós-renal, infecções urinárias de repetição,

retenção urinária e formação de cálculos vesicais³. A escolha da modalidade cirúrgica é uma decisão técnica, e baseia-se no volume e forma da próstata, na preferência individual do cirurgião, e nas comorbidades do paciente. As características anatômicas da próstata devem ser observadas no momento do planejamento cirúrgico, e podem ser obtidas por meio do US, RM, TC ou cistoscopia; no caso de incerteza diagnóstica, o estudo urodinâmico pode ser indicado para confirmação da obstrução infravesical³.

Historicamente, a ressecção transuretral da próstata (RTUp) é considerada como o tratamento cirúrgico padrão-ouro para a HPB, especialmente para próstatas < 80-100 cm³, apresentando resultados satisfatórios na melhora dos LUTS e do fluxo urinário⁴⁶. Após a RTUp, a recorrência sintomática com necessidade de novo tratamento cirúrgico é relativamente baixa, ocorrendo em 14,7% dos pacientes dentro dos primeiros oito anos de seguimento clínico⁴⁷. Entretanto, a RTUp não é isenta de complicações. As complicações precoces mais frequentes incluem incontinência urinária (30% a 40%), retenção urinária (3% a 9%), infecção urinária (de 1,7% a 8,2%), necessidade de transfusão sanguínea (0,4% a 7%), e síndrome pós-RTUp (0% a 1,1%). As complicações tardias mais frequentemente observadas são ejaculação retrógrada (25% a 99%), disfunção sexual (4% a 40%), estenose de uretra (2,2% a 9,8%) e esclerose do colo vesical (0,3% a 9,2%)⁴⁸.

Devido ao desenvolvimento de outros métodos terapêuticos incluindo medicações e novos procedimentos cirúrgicos, o número de RTUp realizadas anualmente vem se reduzindo nas últimas décadas. De fato, a terapia medicamentosa substituiu a RTUp como tratamento de primeira linha para a HPB sintomática não complicada^{46,49}. Dentre os novos tratamentos invasivos urológicos, os métodos baseados na utilização de *laser* (HoLEP, Greenlight e Thulium) vem ganhando destaque. Alguns estudos prospectivos

randomizados comparando HoLEP com RTUp bipolar demonstraram resultados semelhantes para ambas as técnicas, e menor morbidade pós-operatória no grupo submetido ao HoLEP⁵⁰⁻⁵³. Numa metanálise recentemente publicada⁵⁴, HoLEP apresentou menor queda dos níveis de hemoglobina, menor tempo de cateterização e irrigação vesical, e menor tempo de hospitalização quando comparada à RTUp, apesar do maior tempo de procedimento. Em relação aos desfechos de eficácia, os resultados foram superiores no grupo HoLEP para o IPSS aos 12 meses, e para o Qmax aos 12 e 24 meses de seguimento. Para o QoL, os resultados foram semelhantes entre as técnicas. Em centros treinados, o HoLEP vem se tornando o tratamento cirúrgico de primeira escolha para pacientes com LUTS atribuídos à HPB e próstatas volumosas (> 80-100 cm³)³. A incidência de disfunção ejaculatória pós-HoLEP, no entanto, também é elevada⁵⁵.

Outros procedimentos minimamente invasivos como o implante de stent ureteral, *lift* uretral, ablação por agulha (TUNA), incisão transuretral (TUIP) e a terapia por micro-ondas transuretral (TUMT), também foram previamente descritos como alternativas factíveis para o tratamento da HPB³.

A prostatectomia aberta, alternativa terapêutica com maior morbidade levando a maior tempo de internação hospitalar, está indicada para pacientes sintomáticos com volume prostático acima de 80-100 cm³, sendo reservada para os casos específicos em que tratamentos menos invasivos não são factíveis^{56,57}.

A última atualização do consenso da *American Urological Association (AUA)* resume as indicações dos principais métodos cirúrgicos convencionais e minimamente invasivos para o tratamento da HPB⁵⁸. Enquanto a RTUp permanece como tratamento padrão para a HPB complicada ou refratária ao tratamento medicamentoso (recomendação

moderada, nível de evidência B), as tecnologias baseadas em laser devem ser consideradas como alternativa cirúrgica à RTUp em centros devidamente treinados, independentemente do volume prostático (recomendação moderada, nível de evidência B). O consenso da *European Association of Urology* (EAU), na atualização de março de 2021⁵⁹, também recomenda a RTUp como tratamento cirúrgico de primeira linha para pacientes com LUTS moderados a graves e próstatas de 30 a 80 cm³ (recomendação forte, nível de evidência 1A). Para próstatas > 80 cm³, o consenso recomenda a realização de HoLEP (recomendação forte, nível de evidência 1B), ou, alternativamente, prostatectomia aberta (recomendação forte, nível de evidência 1B). Outras técnicas cirúrgicas são recomendadas para cenários clínicos específicos, baseadas em níveis de evidência menos robustos.

Para todas as estratégias cirúrgicas, os consensos estimulam a discussão de riscos e benefícios e a participação ativa do paciente para o processo de decisão terapêutica compartilhada, considerando-se suas expectativas e visando, ultimamente, a melhora da qualidade de vida.

1.8.1 Embolização das Artérias Prostáticas (EAP)

Os efeitos da EAP sobre os LUTS atribuídos à HPB foram descritos pela primeira vez por DeMeritt e colaboradores, no ano 2000⁶⁰. Nesse estudo, foi relatado o caso de um paciente com HPB complicada por hematúria de difícil tratamento, com necessidade de transfusão sanguínea, apesar de tentativas de controle local do sangramento por meio de *laser* e radiação. Foi optado pela realização de arteriografia pélvica, que evidenciou sangramento proveniente da artéria vesical inferior direita, a qual foi embolizada com micropartículas inabsorvíveis de polivinilalcol (PVA). Além do controle do sangramento,

o paciente evoluiu com melhora dos LUTS atribuídos à HPB, com decréscimo do IPSS de 24 para 13, além de redução do PSA sérico de 40 ng/dL para 4 ng/dL e redução volumétrica da próstata em cerca de 40% após 1 ano de seguimento clínico.

No final da década de 2000, estudos pré-clínicos visando comprovar a viabilidade, eficácia e segurança da EAP para o tratamento dos LUTS atribuídos à HPB foram conduzidos. Em estudos realizados em cães e porcos, EAP com microesferas de resina acrílica foram realizadas com sucesso e sem complicações⁶¹⁻⁶³.

Esses achados favoráveis inspiraram a realização dos primeiros procedimentos em humanos, cujos resultados foram publicados por Carnevale e colaboradores em 2010 e 2011^{64,65}. Dois pacientes com retenção urinária, em uso de sonda de Foley, refratários ao tratamento clínico com inibidores seletivos dos receptores alfa-adrenérgicos, foram submetidos à EAP com microsferas de 300-500 micrômetros. Os pacientes tiveram as sondas retiradas 10 e 15 após o procedimento, e aos 6 meses de acompanhamento clínico, ambos os pacientes mantiveram melhora sintomática e redução volumétrica da próstata de 47,8% e 27,8%, respectivamente.

Desde então, inúmeros estudos de coorte unicêntricos comprovaram a eficácia e a segurança do método em grande número de pacientes⁶⁶⁻⁷³. Esses achados foram compilados em múltiplas revisões sistemáticas e metanálises⁷⁴⁻⁷⁹, fazendo da EAP um procedimento amplamente aceito e realizado em diversos países como alternativa de tratamento minimamente invasivo para pacientes com HPB sintomática, refratários ou intolerantes ao tratamento medicamentoso habitual. Vantagens da EAP verificadas nesses estudos incluem a baixa incidência de complicações graves, ausência de internação hospitalar e menores custos quando comparado aos tratamentos cirúrgicos convencionais^{80,81}. Na maior

metanálise publicada até o momento⁷⁶, dados extraídos de 13 estudos realizados entre 2014 e 2017 foram analisados, totalizando 1254 pacientes. Previamente ao procedimento, os pacientes apresentavam LUTS graves (IPSS médio = 23,5; QoL médio = 4,7). Os resultados de 1 ano pós-EAP demonstraram redução média de 16,2 pontos na escala IPSS e 3,0 pontos no índice QoL, e redução volumétrica média da próstata de 26,0%. Os resultados favoráveis se mantiveram estatisticamente significativos pelo tempo de seguimento máximo de três anos.

Quatro estudos prospectivos comparativos entre EAP e RTUp foram previamente publicados, com resultados conflitantes^{72,82-84}. Enquanto dois estudos demonstraram resultados semelhantes em relação aos desfechos de eficácia das técnicas^{72,83}, outros dois demonstraram resultados discretamente superiores no grupo RTUp, especialmente para o Qmax^{82,84}. Em todos esses estudos, a incidência de complicações maiores foi superior no grupo RTUp.

Ainda, um estudo previamente publicado⁸⁵ comparou os desfechos clínicos da EAP e os da prostatectomia aberta, incluindo 160 pacientes com LUTS moderados a graves, Qmax < 15 mL/s e volume prostático > 80 cm³. Houve melhora significativa dos desfechos em ambos os grupos, porém os resultados foram superiores para o grupo submetido à prostatectomia aberta (-20,0 *versus* -13,6 pontos na escala IPSS, e + 16,0 mL/s *versus* + 9,6 mL/s para o Qmax). Os eventos adversos, entretanto, foram mais frequentes e mais graves nos pacientes submetidos à prostatectomia aberta, incluindo disfunção erétil e perda sanguínea. A incidência total de complicações maiores foi de 3,8% no grupo prostatectomia aberta, não tendo sido observadas no grupo EAP.

Mais recentemente, uma otimização técnica da EAP foi descrita⁸⁶, com o objetivo de possibilitar a injeção de maior volume de agente embolizante durante o procedimento, causando maior efeito isquêmico na zona transicional da próstata (*PErFecTED – Proximal Embolization First, Then Embolize Distal*). Nesta técnica, a embolização é realizada em duas etapas consecutivas: na primeira delas, o microcateter é posicionado na artéria prostática proximalmente à sua bifurcação, e, em seguida, nova injeção de micropartículas é realizada após microcateterização superseletiva de ramos intra-prostáticos distais⁸⁶.

Em 2017, Carnevale et al.⁸⁷ compararam retrospectivamente os resultados clínicos da EAP utilizando as técnicas otimizada e a técnica originalmente descrita, demonstrando incidência de recorrência sintomática significativamente menor no grupo submetido à embolização com a técnica modificada aos 12 meses de seguimento (5,3% *versus* 22,0%, $P = 0,026$). Posteriormente, um estudo multicêntrico incluindo mais de 1000 pacientes demonstrou achados semelhantes⁸⁸, em que a eficácia clínica no grupo de pacientes submetidos à *PErFecTED*-EAP foi superior à do grupo submetido à técnica originalmente descrita (IPSS médio aos 24 meses = 4,1 *versus* 12,8, $P =$ indisponível).

A recomendação da EAP para pacientes com LUTS atribuídos à HPB nos principais consensos urológicos ainda é controversa. Enquanto o consenso da EAU⁵⁹ recomenda o tratamento para pacientes com sintomas moderados a graves que buscam uma alternativa minimamente invasiva, com resultados subótimos em relação à RTUp (grau de recomendação fraca, nível de evidência 1A), a AUA ainda considera o procedimento experimental, e sugere que a sua realização seja restrita ao cenário de ensaios clínicos⁵⁸.

Apesar dos resultados clínicos consolidados na última década, a seleção otimizada dos pacientes para a EAP ainda é tema relevante de debate na literatura. Estudos

demonstraram a influência do volume prostático inicial e da redução volumétrica pós-EAP nos desfechos clínicos do procedimento^{11,8}. Apesar disso, muitos pacientes apresentam melhora sintomática mesmo sem redução exuberante do volume prostático¹¹. Esse achado sugere que a EAP também possa exercer efeito sobre o componente dinâmico alfa-mediado da HPB, resultando em melhora da elasticidade da próstata após a embolização, aspecto de grande relevância na fisiopatologia da HPB. Esta hipótese inspirou o desenvolvimento da linha de pesquisa cujos resultados estão descritos nesta tese.

2 OBJETIVOS

Objetivo primário

- Determinar o efeito da EAP sobre a elasticidade da próstata por meio da EUS.

Objetivos secundários

- Avaliar a existência de associação entre as variáveis elastográficas iniciais e desfechos clínicos (IPSS e QoL, Anexo A) e fluxométricos (Qmax) da EAP.
- Determinar valores de corte para as variáveis elastográficas iniciais [ME, SWE e relação elastográfica zona transicional/zona periférica (Z_t/Z_p)] preditivos dos resultados clínicos (IPSS e QoL) e fluxométricos (Qmax) da EAP.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo unicêntrico, de coorte prospectivo, observacional, de braço único.

3.2 Local e época

Os procedimentos de EAP foram realizados no serviço de Radiologia Vascular Intervencionista do Instituto de Radiologia (InRad) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), durante o período de setembro de 2018 a outubro de 2019. A avaliação inicial, bem como o acompanhamento clínico dos pacientes foram realizados no InRad e no ambulatório da Disciplina de Urologia do HC-FMUSP. As EUS foram realizadas no setor de US do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Sírio-Libanês/SP.

O estudo foi aprovado pelo CAPPesq e Comitê de ética em pesquisa (CEP) do HC-FMUSP (CAAE: 96732718.9.0000.0068, número do parecer 2.903.734 – Anexo B), e executado pelo Departamento de Radiologia e Oncologia e pela Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.3 Cálculo amostral

O cálculo amostral do estudo foi baseado no seu desfecho primário – alteração da elasticidade da próstata após a EAP – sendo as suas premissas estatísticas (resultados esperados e desvios-padrões) obtidas com base nos achados do estudo piloto previamente publicado deste projeto³⁶. Considerando-se um erro tipo 1 (alfa) = 0,05 e poder estatístico = 80%, o tamanho amostral final necessário para demonstrar diferença significativa nas análises pareadas para o desfecho primário foi de 16 pacientes. Levando em consideração as possíveis perdas de dados (até

20%), foi optado pela inclusão de 20 pacientes no presente estudo. Os resultados elastográficos dos oito primeiros pacientes incluídos nessa casuística foram publicados no estudo piloto³⁶.

3.4 Seleção de pacientes

Vinte pacientes consecutivos foram selecionados para realização da EAP e avaliação por EUS pré e pós-procedimento. Os pacientes foram avaliados conjuntamente pelos médicos da Disciplina de Urologia e do serviço de Radiologia Vascular Intervencionista do HC-FMUSP, e apresentavam diagnóstico de LUTS atribuídos à HPB, refratários ou intolerantes ao tratamento medicamentoso padronizado (antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos ± inibidores da 5-alfa-redutase).

Os pacientes e familiares receberam orientações por parte dos médicos pesquisadores sobre o protocolo de pesquisa, incluindo os seus riscos e benefícios esperados. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido individualmente por todos os participantes incluídos no estudo (Anexo C). Os Quadros 1 e 2, de forma esquemática, apresentam os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes no estudo.

Quadro 1 – Critérios de inclusão.

• Presença de LUTS atribuídos à HPB por, pelo menos, 6 meses.
• IPSS > 7 (LUTS moderados ou graves).
• LUTS refratários ao tratamento medicamentoso ou quando a medicação foi contraindicada, não tolerada ou recusada.
• Volume prostático entre 40-200 cm ³ .
• Assinatura do TCLE.

Quadro 2 – Critérios de exclusão.

• Neoplasia maligna da próstata confirmada por análise histopatológica.
• Infecção do trato urinário ativa.
• Pacientes com retenção urinária em uso de cateter vesical de demora.
• Doenças neurogênicas da bexiga.
• Creatinina sérica > 2.0 mg/dL.
• Pacientes com história prévia de cirurgia ou radioterapia pélvica.

3.5 Desfechos e variáveis estudadas*Desfecho primário*

- 1) Alteração da elasticidade prostática pós-EAP (aos 30 dias \pm 7 dias), conforme os achados da EUS com medidas dos valores do ME e SWV da zona transicional e da zona periférica, e cálculo da relação elastográfica Zt/Zp

Desfechos secundários

- 2) Associação entre os valores iniciais de ME, SWV e relação Zt/Zp e as variáveis de eficácia da EAP aos 12 meses de seguimento (\pm 45 dias), incluindo IPSS, QoL e Qmax
- 3) Valores de corte das variáveis elastográficas iniciais (ME, SWV e Zt/Zp) preditivos dos resultados clínicos (IPSS e QoL) e fluxométrico (Qmax) da EAP
- 4) Eficácia da EAP aos 3 e 12 meses de seguimentos, com base nos resultados de IPSS, QoL, Qmax, PSA, volume prostático e falha clínica

- 5) Segurança da EAP durante o período de seguimento, baseado na incidência de complicações maiores e menores

3.6 Definições

a) *Sucesso técnico*

Identificação, cateterização e embolização superseletiva bilateral das artérias prostáticas.

b) *Sucesso clínico*

Melhora da qualidade de vida (QoL < 3) durante o período de seguimento.

c) *Falha clínica*

Piora sintomática durante o seguimento clínico, resultando em piora da qualidade de vida (QoL \geq 3) ou necessidade de novo tratamento, seja medicamentoso ou cirúrgico.

3.7 Avaliação pré-EAP

Os pacientes foram avaliados clinicamente durante um intervalo de 30 dias antes da EAP por meio de anamnese e exame físico. Do ponto de vista dos LUTS, foram quantificados com base na aplicação do questionário IPSS e do seu subitem QoL.

Exames laboratoriais incluindo hemograma completo, coagulograma, função renal e dosagem de PSA sérico e fração livre foram avaliados para todos os pacientes. Em caso de resultado suspeito para neoplasia, biópsia prostática foi realizada conforme indicação da equipe médica da Disciplina de Urologia. Ainda, foram realizadas urofluxometria com medida do Qmax e RM da pelve para a avaliação do volume prostático, além de outros achados importantes como a

determinação da anatomia zonal da próstata e do lobo mediano, vascularização da zona transicional, presença de outras doenças como câncer de próstata, cálculos vesicais ou divertículos, além de aterosclerose. O volume prostático foi calculado baseado em imagens de RM ponderadas em T2 (planos axial e sagital) utilizando-se a fórmula da elipsoide: diâmetros (transverso x anteroposterior x craniocaudal) x 0,52 (Figura 1)⁹⁰. Tais medidas foram obtidas por um mesmo examinador, com 12 anos de experiência em RM. Finalmente, a EUS foi realizada para obtenção de valores ME e SWV, e a relação elastográfica Z_t/Z_p foi calculada.

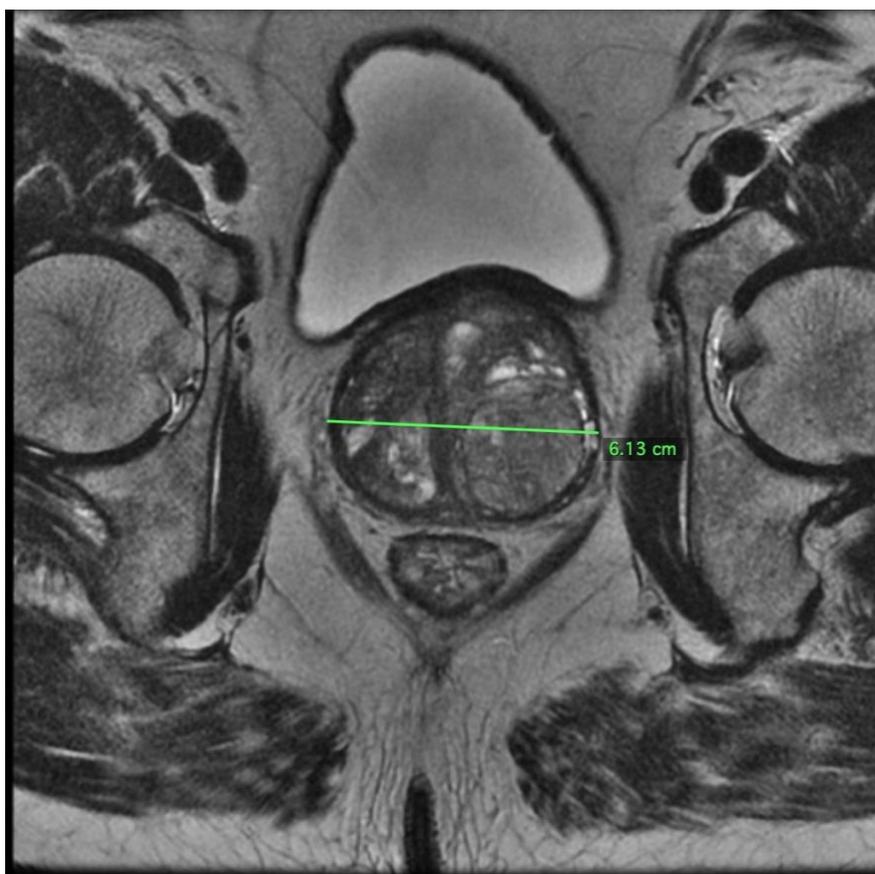


Figura 1 (a) – Diâmetro transverso máximo da próstata em imagem de RM ponderada em T2, plano axial.



Figura 1 (b) – Diâmetros anteroposterior e craniocaudal máximos da próstata em imagem de RM ponderada em T2, plano sagital.

3.7.1 Protocolo técnico da EUS

Os exames de EUS da próstata foram realizados dentro do período de 30 dias anteriormente à EAP, e repetidos aos 30 dias (± 7 dias) de seguimento pós-EAP para cada paciente. Todos os exames foram realizados em aparelho de US dedicado (Toshiba i800, Toshiba Medical Systems Corporation, Japan), pela via transretal, com transdutor endocavitário específico (11C3). O aparelho possui tecnologia baseada em 2D-SWE (Acoustic Structure Quantification[®] – ASQ), com geração dinâmica de energia pelo próprio dispositivo (*acoustic radiation force impulse* – ARFI). Na 2D-SWE, o estresse dinâmico gerado pela ARFI é multifocal, possibilitando as medidas de ME e SWV em tempo real através da construção de um mapa elastográfico colorido³⁴. Ainda, é

possível monitorização das imagens elastográficas e ultrassonográficas em modo B simultaneamente (Figura 2).

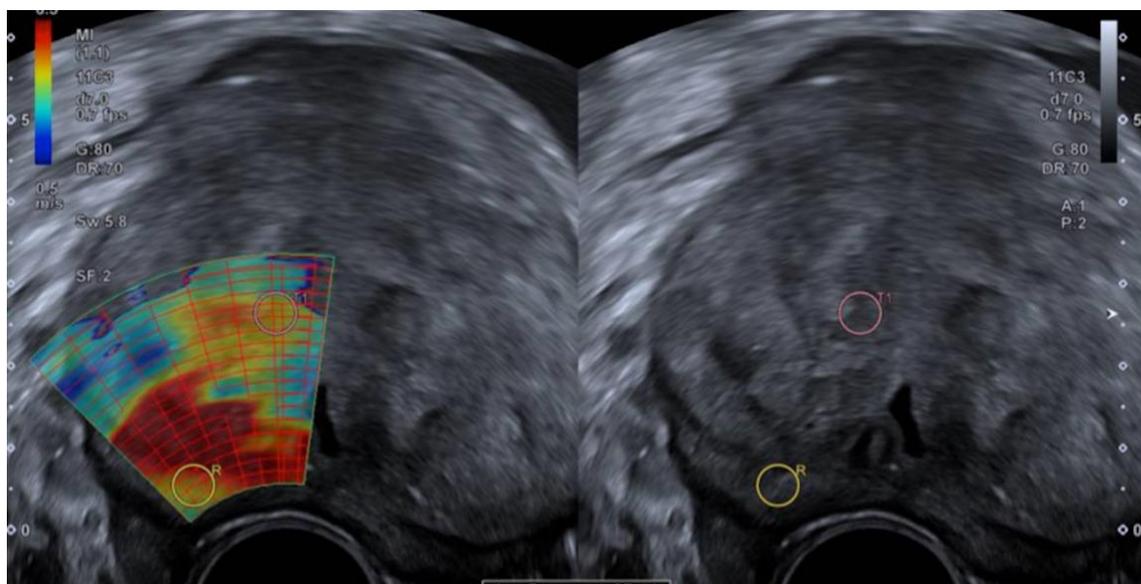


Figura 2 – Avaliação simultânea do mapa elastográfico e de imagens ultrassonográficas em modo B. R = ROI posicionado na zona periférica direita; T1 = ROI posicionado na zona de transição periuretral direita. Notar a heterogeneidade elastográfica da zona transicional direita.

Para todos os pacientes, foram obtidos valores de ME e SWV médios da zona transicional incluindo ambos os lobos da próstata simultaneamente, em ao menos 2 cortes ao nível do terço médio (Figura 3). Para cada paciente, o mapa elastográfico mais representativo (menos áreas de perda de sinal, e com menor presença de artefatos ao modo B, Figura 4) foi escolhido para extração dos valores de ME e SWV. Adicionalmente, foram obtidas medidas amostrais no terço médio da zona transicional na região periuretral direita e na zona periférica adjacente para o cálculo da relação elastográfica Z_t/Z_p . Valores de ME e SWV foram obtidos em kPa e m/s, respectivamente.

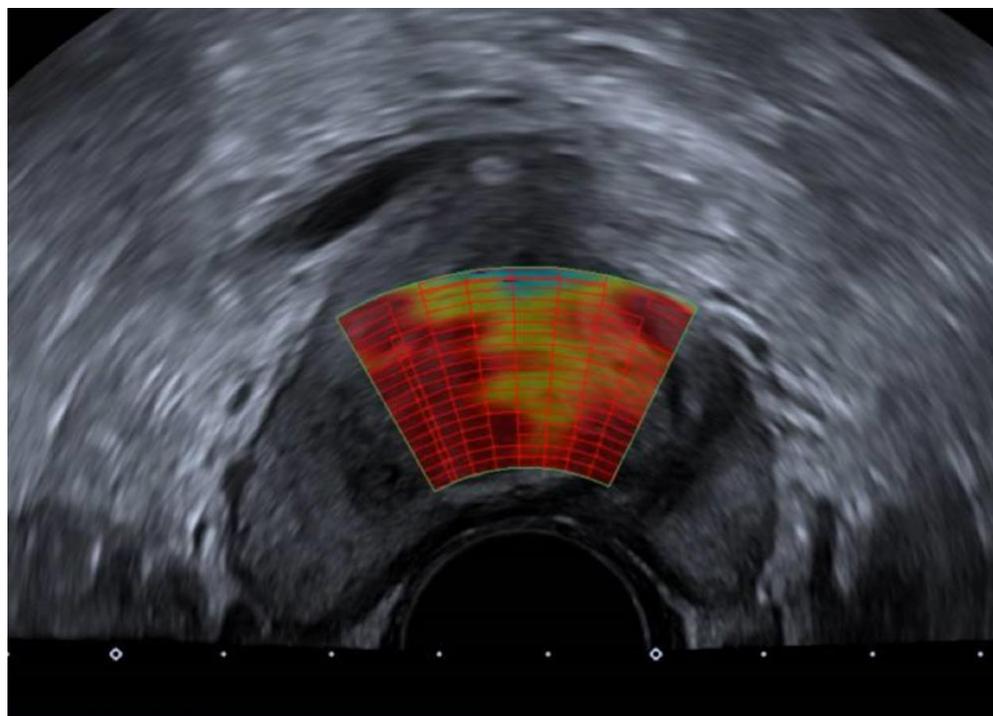


Figura 3 – Imagem de elastografia por ultrassonografia demonstrando a quantificação do módulo elástico no terço médio da zona transicional da próstata.

Foram utilizadas áreas de interesse (ROI) padronizadas em todas as avaliações, medindo $0,5 \text{ cm}^2$. Foram evitadas áreas focais de artefatos ultrassonográficos ou alterações elastográficas decorrentes da presença de calcificações.

Todas as EUS foram realizadas pelo mesmo médico radiologista, com 23 anos de experiência em US e treinamento específico em EUS.

3.8 Protocolo técnico da EAP

Os procedimentos de EAP foram realizados em angiógrafo dedicado (Innova, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Buckinghamshire, Reino Unido), com utilização de contraste iodado não-iônico [320 mgI/mL iodixanol (Visipaque; GE Healthcare, Cork, Irlanda)], através de acesso arterial femoral unilateral, conforme técnica previamente descrita^{86,91}. O objetivo do

procedimento consistiu na embolização todos os ramos arteriais relacionados à vascularização da próstata, bilateralmente.

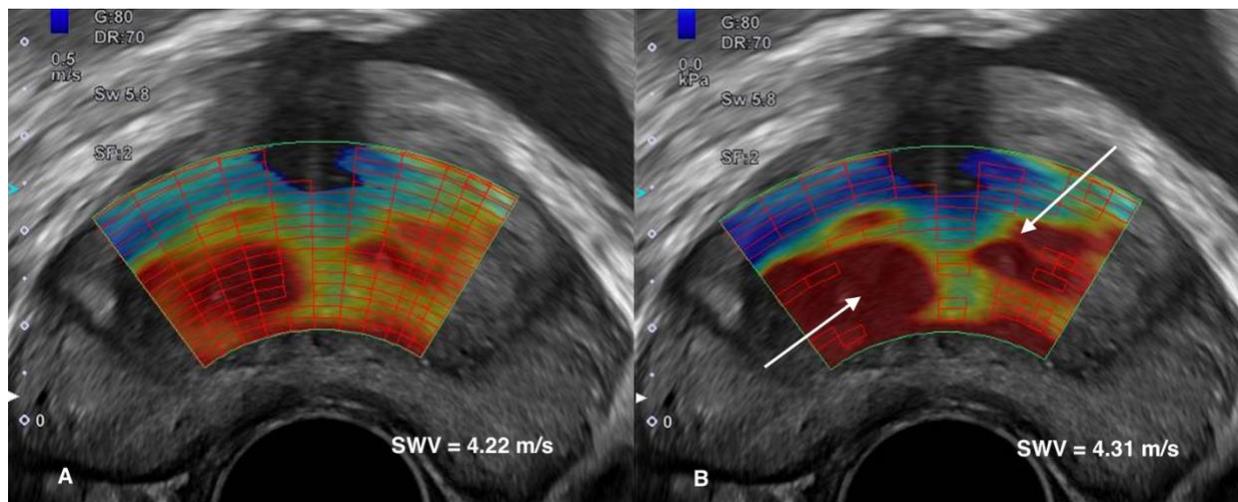


Figura 4 – Imagens de elastografia por ultrassonografia do mesmo paciente, em diferentes planos axiais ao nível do terço médio da zona transicional. Em B, são observadas áreas de perda de medida elastográfica (áreas não quadriculadas, setas). O SWV, neste caso, foi extraído do mapa elastográfico demonstrado em A.

A cateterização superseletiva das artérias prostáticas foi realizada utilizando microcateter 2.0 Fr (Progreat®, Terumo, Tóquio, Japão), e a embolização arterial foi realizada com microesferas de tris-acril 300-500 micrômetros (Embosphere®, Biosphere Medical, Roissy, França) até a estase vascular completa. Os achados arteriográficos foram confirmados por tomografia computadorizada intra-operatória de feixes cônicos (Cone-Beam CT).

Quando necessário, ramos arteriais extra-prostáticos ou anastomoses de alto fluxo foram embolizadas seletivamente com micromolas de platina (Vortx®, Boston Scientific, Natick, USA) com objetivo de evitar complicações isquêmicas de órgãos e tecidos não-alvo.

Todos os pacientes receberam alta hospitalar 3-6 horas após a EAP. Após o término do procedimento, foram observados quanto à dor e possíveis intercorrências, como náuseas, vômitos e reações adversas relacionadas ao uso de contraste. Após a alta hospitalar, receberam medicação sintomática para controle da síndrome pós-embolização⁸⁰, conforme o seguinte protocolo: Dipirona 1000 mg via oral, 6/6h, por 3-7 dias; Fenazopiridina 200 mg via oral, 8/8h por 2-3 dias; Cetoprofeno 100 mg via oral 12/12h, por 3-7 dias; Prednisona 40 mg via oral 1 vez ao dia por 3 dias, e 20 mg via oral 1 vez ao dia por 3 dias; Omeprazol 20 mg via oral, 1 vez ao dia pela manhã em jejum por 7 dias; Ciprofloxacina 500 mg via oral, 12/12h, por 7 dias; Ondansetrona 4 mg 8/8h, via oral, em caso de náuseas; e Doxazosina 4 mg via oral, 1 vez ao dia à noite, por 15 dias.

Todos os pacientes e seus familiares foram orientados a se comunicarem com a equipe médica e de enfermagem diante de qualquer dúvida ou sintomas como febre, dor (abdominal, perineal ou peniana), hematúria, sangramento retal ou qualquer outra ocorrência inesperada.

3.9 Protocolo de seguimento

Trinta dias (± 7 dias) após a EAP, os pacientes retornaram para realização da EUS de controle, com nova medidas do ME, SWV e da próstata, além do cálculo da relação Z_t/Z_p . Todas as EUS foram repetidas pelo mesmo operador, baseando-se nas imagens do exame prévio, com intuito de replicar com maior precisão as áreas de mensuração elastográficas.

Para os pacientes em uso contínuo de bloqueador alfa-adrenérgico no momento da EUS inicial, este foi mantido na mesma posologia até a EUS de controle após a EAP (30 ± 7 dias), uma vez que tais medicamentos têm impacto direto na elasticidade da próstata⁹². Para os demais pacientes, doxazosina 4 mg 1x/dia foi utilizado durante 15 dias com intuito de controle da síndrome pós-embolização, e suspenso cerca de duas semanas antes da EUS de controle. Devido à rápida

eliminação plasmática da doxazosina (meia-vida de cerca de 22 horas)⁹³, o uso dessa medicação durante as duas primeiras semanas pós-EAP não teve influência sobre os achados da EUS de controle, que foi realizada trinta dias (± 7 dias) após a EAP.

Aos 3 meses (± 45 dias) e 12 meses (± 45 dias) de seguimento, os pacientes retornaram para reavaliação clínica, imagenológica e urológica no ambulatório da Disciplina de Urologia do HC-FMUSP. Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- 1) IPSS e subitem QoL;
- 2) PSA sérico;
- 3) Urofluxometria com medida do Qmax;
- 4) RM com medida do volume prostático.

Avaliação clínica completa, incluindo exame físico e exames laboratoriais gerais também foram analisados. O protocolo de seguimento está demonstrado de maneira esquemática na Figura 5.



Figura 5 – Protocolo de seguimento. EAP = Embolização das artérias prostáticas; EUS = Elastografia por ultrassonografia; RM = Ressonância magnética.

3.10 Eventos adversos

A classificação dos eventos adversos foi baseada na escala de Clavien-Dindo para procedimentos cirúrgicos adaptada para a EAP, descrita por Moreira e colaboradores⁸⁰ em 2017 (Tabela 1). Foram divididos em *efeitos colaterais* – eventos indesejáveis, porém esperados durante

o seguimento clínico da EAP – e complicações, definidas como eventos negativos conhecidos, mas não esperados habitualmente após o procedimento. A síndrome pós-EAP ocorre inexoravelmente, em graus variados, nos primeiros dias de seguimento clínico, sendo considerada como efeito colateral do procedimento. É caracterizada por disúria, dor pélvica e/ou perineal e aumento da frequência urinária, associados ou não à náusea, febre baixa e inapetência. O tratamento farmacológico aceitável para o tratamento da síndrome inclui antibioticoterapia profilática, analgésicos, antiinflamatórios não hormonais e hormonais, antieméticos, antitérmicos e antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos⁸⁰.

Tabela 1 – Classificação de Clavien-Dindo para complicações cirúrgicas, adaptada para a EAP (traduzido da referência 80)

Grau	Definição
I	Qualquer desvio da síndrome pós EAP habitual, sem necessidade de qualquer tratamento adicional, seja farmacológico, urológico cirúrgico ou endoscópico, ou radiológico.
II	Complicação com necessidade de tratamento farmacológico diferente do utilizado para síndrome pós-EAP, como o uso terapêutico de antibióticos para tratamento de infecção do trato urinário; sondagem vesical para retenção urinária aguda; com necessidade de investigação não-invasiva adicional.
III	Complicação com necessidade de tratamento farmacológico em regime de internação hospitalar; ou com necessidade de procedimento urológico cirúrgico ou endoscópico; ou com necessidade de procedimento radiológico invasivo.
IV	Complicação com risco de morte, necessidade de tratamento de suporte em unidade de terapia intensiva em decorrência de falência orgânica única ou múltipla.
V	Morte.

*Os sintomas que caracterizam a síndrome pós-EAP não são classificados como complicações grau I. O tratamento farmacológico aceitável para o tratamento desses efeitos colaterais inclui antibioticoterapia profilática, analgésicos, antiinflamatórios não hormonais e hormonais, antieméticos, antipiréticos e bloqueadores alfa-adrenérgicos.

Eventos adversos graus I e II são considerados *menores*, enquanto os eventos graus III, IV e V são considerados *maiores*. Em relação ao tempo, são classificados em imediatos (no primeiro dia pós-procedimento), precoces (até o 29º dia de seguimento), e tardios (a partir do 30º dia de seguimento clínico)⁸⁰.

A pesquisa de eventos adversos foi feita ativamente pela equipe de pesquisa, por meio de contatos telefônicos programados no pós-procedimento imediato, precoce e tardio, e nas consultas de retorno ambulatoriais. A identificação de complicação maior grau IV ou V durante o seguimento clínico foi considerada critério de paralisação do estudo.

3.11 Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado em software dedicado disponível *online* (*ClinCalc Sample Size Calculator*, <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>). Todas as demais análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 3.0 (San Diego, CA, EUA). As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e as variáveis numéricas foram expressas como médias acompanhadas de desvio padrão e intervalos interquartis. Após avaliações preliminares, as variáveis elastográficas e de eficácia da EAP apresentaram distribuição normal, e as análises comparativas ao longo do tempo foram realizadas por meio dos testes *t-Student* pareado ou Análise de Variância de medidas repetidas (*Repeated Measures ANOVA*). Nas análises envolvendo a variável qualitativa *falha clínica*, foram utilizados o Teste Q de Cochran para avaliar a homogeneidade marginal entre os três momentos e o teste não-paramétrico de McNemar para avaliar os momentos dois a dois.

A determinação de associação entre as variáveis elastográficas iniciais (ME, SWV e Zt/Zp) e os desfechos de eficácia numéricos da EAP, incluindo IPSS, QoL e Qmax, foi realizada através do teste de correlação de Pearson.

Finalmente, para a determinação de valores de corte para as variáveis elastográficas iniciais (ME, SWV e Zt/Zp), curvas ROC foram construídas. Para cada curva ROC foi calculada a respectiva área sob a curva (*area under curve* - AUC), acompanhada do intervalo de confiança

95% (IC95%). Para a construção das curvas ROC, os valores das variáveis numéricas IPSS, QoL e Qmax foram categorizadas em resultados ótimo / subótimo, conforme descrito a seguir:

- IPSS < 8 = ótimo; \geq 8 = subótimo;

- QoL < 3 = ótimo; \geq 3 = subótimo;

- Qmax \geq 12 = ótimo; < 12 = subótimo.

A significância para todos os testes estatísticos foi definida como erro tipo I bicaudal (*P-valor*) < 0,05.

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

Durante o período de setembro de 2018 e outubro de 2019, 20 pacientes que cumpriram os critérios de inclusão do estudo foram recrutados e submetidos à EAP. Destes, três foram excluídos da análise estatística pelos seguintes motivos: um por se recusar a repetir a EUS de controle, e dois por perda de seguimento previamente ao primeiro retorno (30 ± 7 dias). Os dados demográficos dos 17 pacientes incluídos nas análises estatísticas estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 – Características demográficas da amostra – HC-FMUSP – 2018 a 2019

VARIÁVEL	MÉDIA±DP*	Q1	MEDIANA	Q3	N
IDADE	66,4 ± 5,8	61,0	67,0	70,0	17
IPSS	20,1 ± 6,1	15,0	21,0	25,0	17
QOL	4,1 ± 0,9	3,0	4,0	5,0	17
QMAX (ML/S)	8,0 ± 3,7	6,2	7,1	9,2	17
PV (CM ³)	89,2 ± 38,8	64,8	71,3	105,1	17
PSA (NG/DL)	4,8 ± 5,6	1,4	2,5	6,3	17
ME (KPA)	46,3 ± 17,6	33,0	42,7	61,5	17
SWV (M/S)	4,46 ± 0,95	3,7	4,4	5,4	17
RELAÇÃO ZT/ZP	1,31 ± 1,16	0,69	0,88	1,26	17
ALFA-BLOQUEADOR	14 (82,4%)	-	-	-	17
INIBIDOR DA 5-ARI	8 (47,1%)	-	-	-	17

*As variáveis categóricas foram descritas em número total e porcentagem (%).

DP = Desvio padrão; Q1 e Q3 = Intervalos interquartis; 5-ARi = 5-alfa-redutase

4.2 Características das EAP

Sucesso técnico (embolização bilateral) foi observado em 16/17 pacientes (94,1%). Em um paciente (5,9%), não foi possível a realização de embolização da artéria prostática esquerda em decorrência de estenose ostial acentuada. Embolização de proteção de ramos arteriais não-alvo foi realizada em 3 pacientes (17,6%) e 5 ramos, incluindo: duas artérias retais médias direitas, duas

artérias reais médias esquerdas, e uma anastomose de alto fluxo para o território vascularizado pela artéria pudenda interna esquerda. Esses dados, além do volume de contraste utilizado e as medidas de exposição à radiação estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3 – Características das EAP – HC-FMUSP – 2018 a 2019

VARIÁVEL	MÉDIA±DP*	Q1	MEDIANA	Q3	N
EMBOLIZAÇÃO BILATERAL	16 (94,1%)	-	-	-	17
EMBOLIZAÇÃO DE PROTEÇÃO	3 (17,6%)	-	-	-	17
VOLUME DE CONTRASTE	193,1 ± 46,8	150,0	195,0	225,0	17
TEMPO DE ESCOPIA	63,38 ± 25,32	44,21	55,04	76,33	17
DAP (CGY / CM2)	43425 ± 17541	29586	44588	56032	17
PEAK SKIN DOSE (GY)	3,39 ± 1,81	1,78	3,54	3,77	17
VOLUME DE PARTÍCULAS E	6,8 ± 3,4	5,0	7,0	9,0	17
VOLUME DE PARTÍCULAS D	7,6 ± 2,7	6,0	7,0	9,0	17

*As variáveis categóricas foram descritas em número total e porcentagem (%).

DAP = Dose area product; DP = Desvio padrão; E = Hemipróstata esquerda; D = Hemipróstata direita.

4.3 Desfecho primário

Considerando-se a evolução do ME na EUS de controle, foi observada redução média de 11,9 kPa após a EAP (-24,7%). Individualmente, todos os 17 pacientes apresentaram redução do valor de EM (Gráfico 1), e a diferença entre os momentos foi estatisticamente significativa ($P < 0,0001$). O mesmo foi observado para a SWV da zona transicional: queda do valor médio de 4,46 m/s para 3,55 m/s após a EAP, equivalendo a 0,91 m/s (-20,0%). Individualmente, todos os 17 pacientes apresentaram redução do valor de SWV (Gráfico 1), e a diferença entre os momentos foi estatisticamente significativa ($P < 0,0001$) (Figura 6).

Gráfico 1 – Evolução dos parâmetros elastográficos após a EAP (pacientes representados individualmente). Zt = Zona transicional; Zp = Zona periférica.

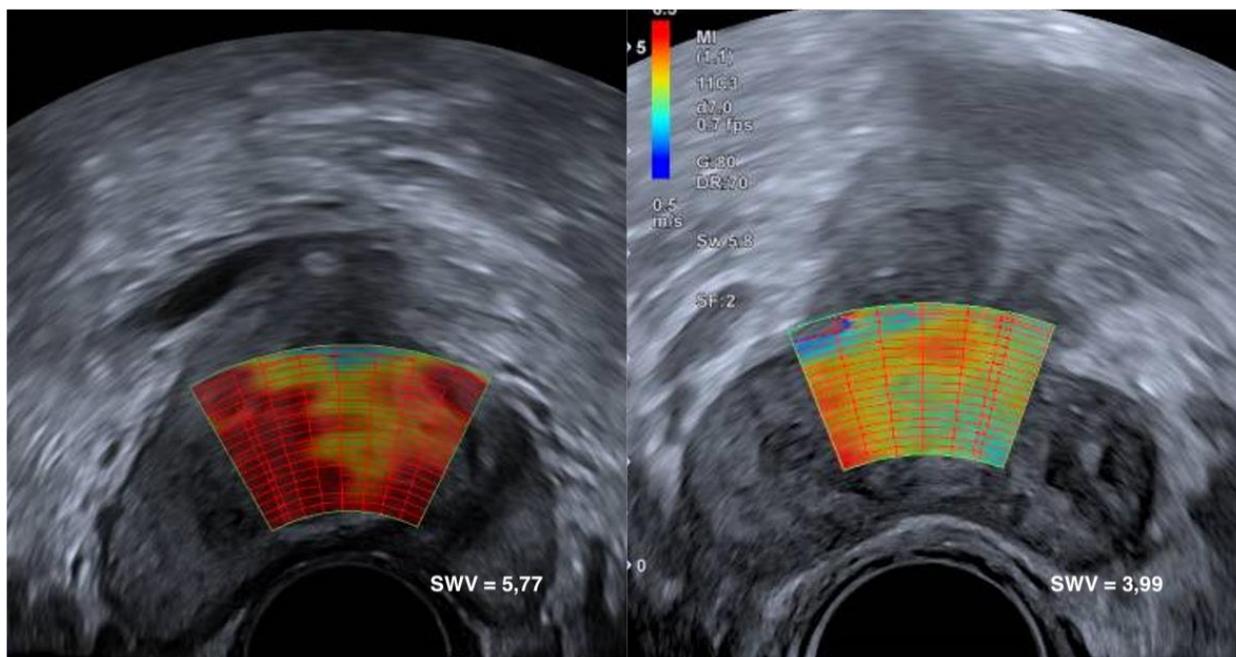
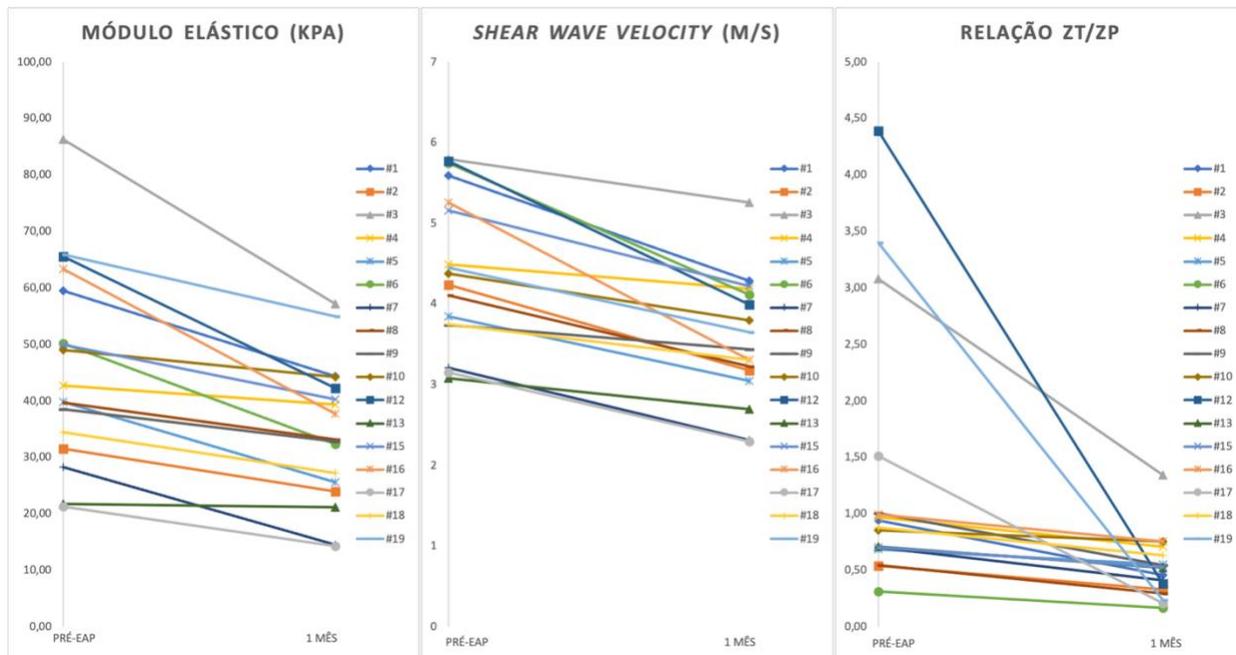


Figura 6 – Comparação da elasticidade prostática pré e pós-EAP (paciente #12), demonstrando redução do valor médio de *shear wave velocity* (SWV) da zona transicional após o procedimento.

Da mesma maneira, a relação elastográfica Zt/Zp apresentou redução média significativa de 1,31 para 0,52 após a EAP, representando uma queda de 0,79 pontos (-44,5%, $P = 0,01$). Individualmente, todos os pacientes apresentaram queda da relação Zt/Zp (Gráfico 1). Contrariamente, não houve mudança significativa nos parâmetros elastográficos da zona periférica após a EAP, tanto por meio da medida do ME quanto da SWV ($P > 0,20$ para ambos). Os resultados apresentam-se resumidos na Tabela 4.

Em um paciente com volume prostático inicial muito elevado (194,5 cm³), houve perda parcial do sinal elastográfico na região anterior da zona transicional (Figura 7); entretanto, esse dado não foi excluído da análise estatística.

Tabela 4 – Evolução das variáveis elastográficas após a EAP – HC-FMUSP – 2018 a 2019

VARIÁVEL	PRÉ-EAP	PÓS-EAP	VARIAÇÃO ABSOLUTA	VARIAÇÃO RELATIVA	P-VALOR
ME ZT (KPA)	46,3 ± 17,6	34,4 ± 12,5	-11,9	-24,7%	< 0,0001
SWV ZT (M/S)	4,46 ± 0,95	3,55 ± 0,76	-0,91	-20,0%	< 0,0001
ME ZP (KPA)	102,0 ± 38,1	95,8 ± 39,6	-6,2	-6,1%	0,29
SWV ZP (M/S)	6,06 ± 1,61	5,88 ± 1,71	-0,28	-4,6%	0,44
RELAÇÃO ZT/ZP	1,31 ± 1,16	0,52 ± 0,28	-0,79	-44,5%	0,01

ME = Módulo Elástico; SWV = Shear-wave velocity; Zt = Zona transicional; Zp = Zona periférica.

Variáveis paramétricas descritas em valores médios ± desvio padrão.

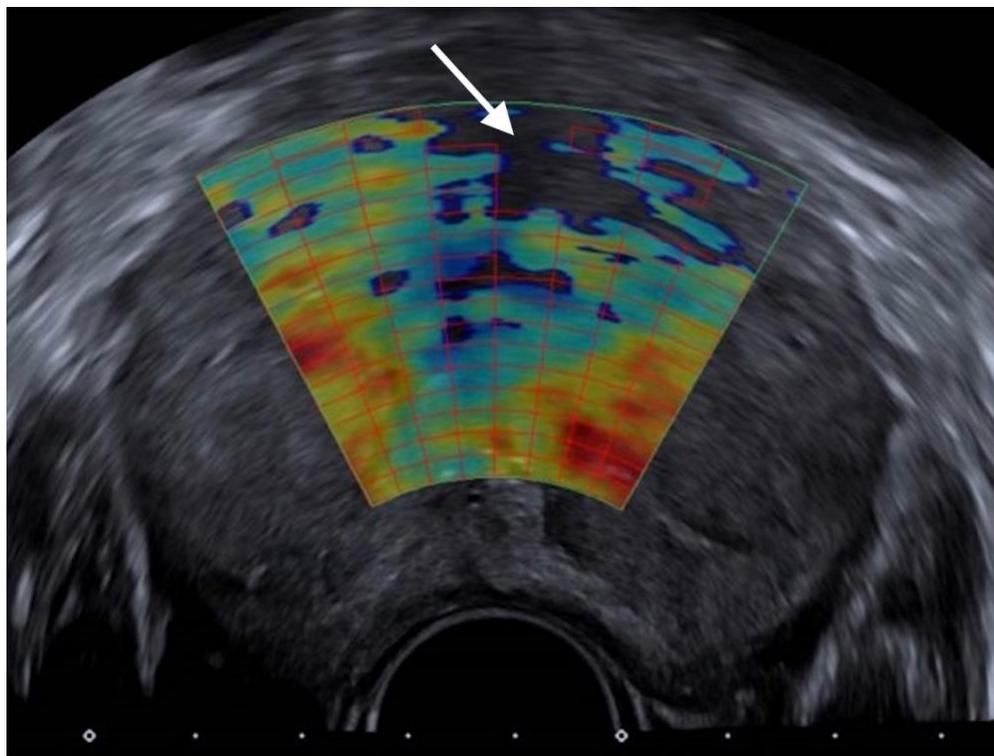


Figura 7 – Imagem de elastografia por ultrassonografia demonstrando perda parcial do sinal elastográfico no terço anterior da zona transicional (seta).

4.4 Desfechos secundários

4.4.1 Eficácia da EAP

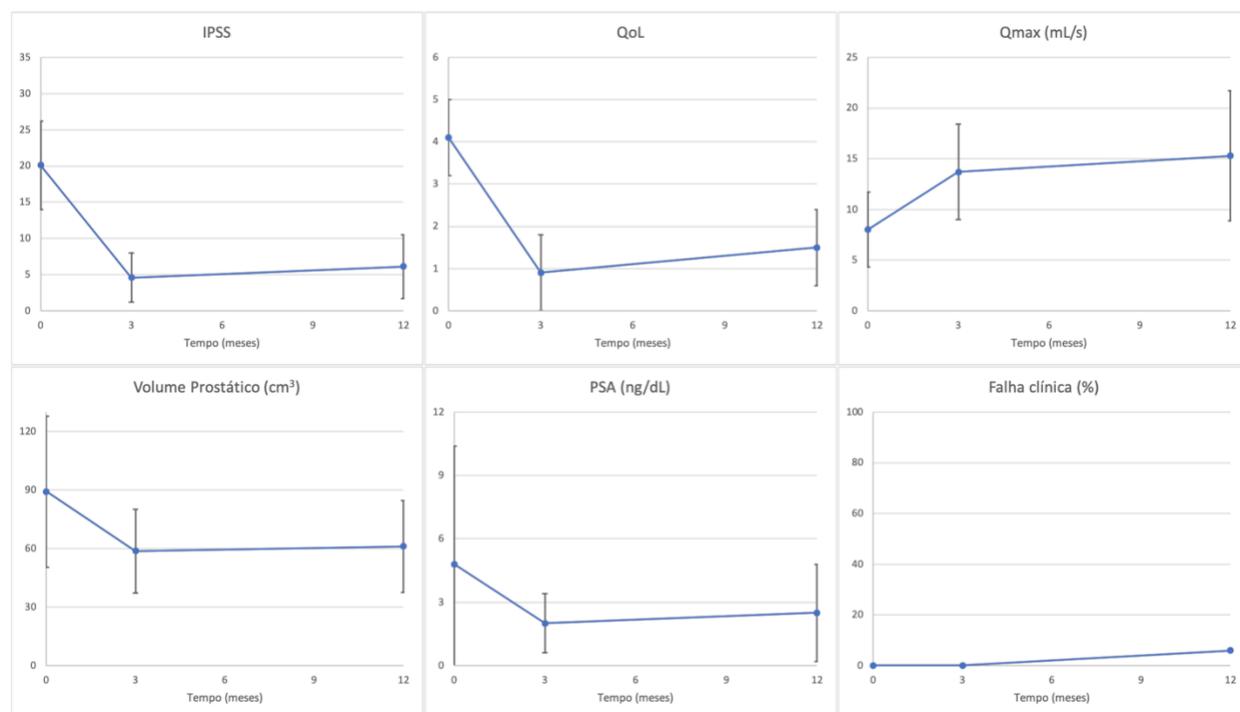
Após a EAP, observou-se melhora significativa de todos os desfechos de eficácia avaliados, incluindo IPSS, QoL, PSA, volume prostático e Qmax (Tabela 5, Gráfico 2). Todos os pacientes apresentaram sucesso clínico ($QoL < 3$) aos 3 meses de seguimento (100%). Um paciente (5,9%) evoluiu com falha clínica ($QoL \geq 3$) aos 12 meses ($QoL = 4$, $IPSS = 16$), sendo reiniciado o tratamento medicamentoso com bloqueador alfa-adrenérgico, e realizada nova EAP, com melhora sintomática.

Tabela 5 – Desfechos de eficácia da EAP. – HC-FMUSP – 2018 a 2020

VARIÁVEL	PRÉ EAP	3 MESES	VARIAÇÃO (%)	12 MESES	VARIAÇÃO (%)	P-VALOR
PSA (NG/DL)	4,8 ± 5,6	2,0 ± 1,4	-2,8 (-58,3%)	2,6 ± 2,3	-2,2 (-45,8%)	0,04
IPSS	20,1 ± 6,1	4,6 ± 3,4	-15,5 (-77,1%)	6,1 ± 4,4	-14,0 (-69,5%)	<0,0001
QOL	4,1 ± 0,9	0,9 ± 0,9	-3,2 (-78,0%)	1,5 ± 0,9	-2,6 (-63,4%)	<0,0001
VP (CM ³)	89,2 ± 38,8	58,7 ± 21,6	-30,5 (-34,2%)	61,1 ± 23,5	-28,1 (-31,5%)	0,0003
QMAX (ML/S)	8,0 ± 3,7	13,7 ± 4,7	+5,7 (+71,3%)	15,3 ± 6,4	+7,7 (+91,3%)	<0,0001

*Variação média entre valores de 12 meses vs. valores iniciais.

Variáveis paramétricas descritas em valores médios ± desvio padrão.

Gráfico 2 – Evolução dos desfechos de eficácia da EAP durante o seguimento clínico (valores médios).

4.4.2 Segurança da EAP

Na presente coorte, 17 pacientes (100%) referiram sintomas compatíveis com síndrome pós-EAP, incluindo disúria, aumento da frequência urinária e desconforto pélvico / perineal, com duração de 1 a 10 dias, tendo sido considerados como efeitos colaterais. Todos apresentaram resolução do quadro com medidas habituais, sem necessidade de tratamento específico adicional. Um paciente (5,9%) apresentou hematúria macroscópica transitória em pequena quantidade durante o seguimento clínico precoce, com resolução espontânea (complicação menor, grau I). Durante a EUS de controle deste paciente, foram observadas imagens hipocogênicas amorfas no interior da bexiga, móveis, sem fluxo ao Doppler, compatíveis com coágulos (Figura 8).

Não foram caracterizadas complicações maiores, complicações relacionadas ao uso de contraste iodado ou à exposição à radiação ionizante. Não foi observada embolização inadvertida de estruturas não-alvo.

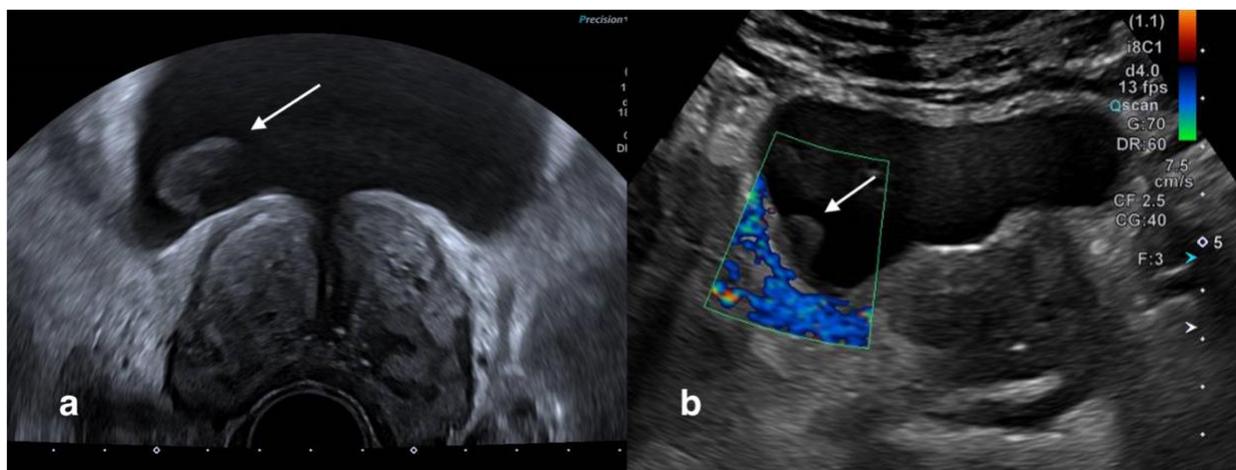


Figura 8 (a) – Ultrassonografia pela via transretal evidenciando material hipocogênico amorfo, móvel, no interior da bexiga (seta). **(b)** – Ultrassonografia pela via abdominal evidenciando o mesmo achado descrito (seta), e ausência de fluxo ao Doppler, podendo corresponder à coágulo.

4.4.3 Associação entre os parâmetros elastográficos iniciais e as variáveis de eficácia da EAP

Testes de correlação foram realizados para avaliar a associação entre os parâmetros elastográficos iniciais (ME, SWV e Z_t/Z_p) e os desfechos de eficácia numéricos da EAP, incluindo IPSS, QoL e Qmax. Devido à baixa incidência de falha clínica na coorte, não foi possível calcular de maneira confiável coeficientes de correlação entre os parâmetros elastográficos iniciais e a variável categórica *falha clínica*.

Foi verificada correlação positiva moderada⁹⁴, estatisticamente significativa, da SWV e ME iniciais e os valores de IPSS de 1 ano: $R = 0,68$, $P = 0,002$ para a SWV inicial, e $R = 0,62$, $P = 0,007$ para o ME inicial (Gráfico 3, a e b). De maneira semelhante, também houve correlação positiva moderada, estatisticamente significativa, entre a relação Z_t/Z_p inicial e o IPSS de 1 ano ($R = 0,52$, $P = 0,03$) (Gráfico 3, c). Vale notar também a tendência de correlação positiva entre o SWV inicial e os valores de QoL de 1 ano ($R = 0,41$; $P = 0,09$). Estes e os demais coeficientes de correlação obtidos estão descritos na Tabela 6.

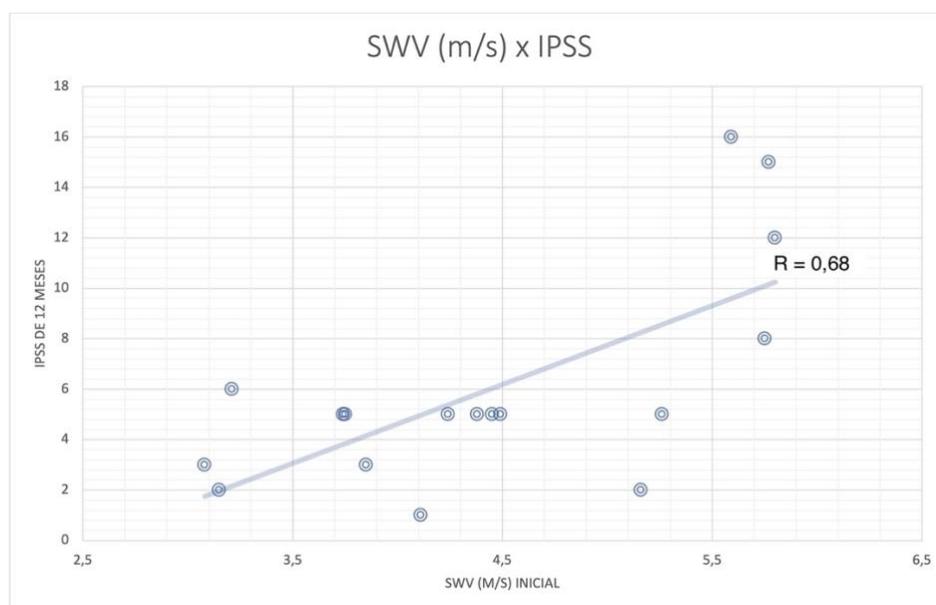


Gráfico 3 (a) – Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre os valores iniciais de SWV (m/s) (eixo X) e os valores de IPSS de 12 meses (eixo Y; $R = 0,68$; $P = 0,002$). SWV = *Shear-wave velocity*.

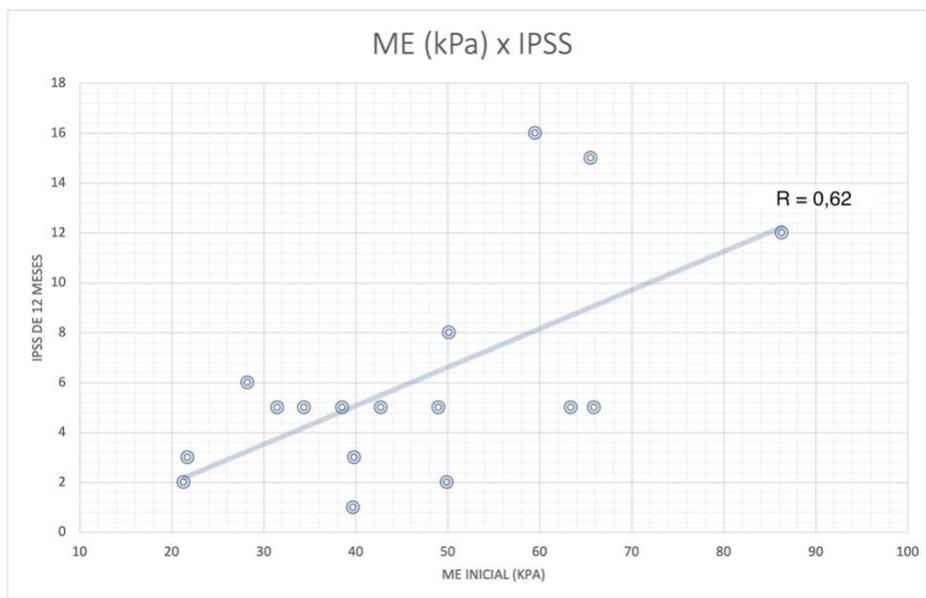


Gráfico 3 (b) – Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre os valores iniciais de ME (kPa) (eixo X) e os valores de IPSS de 12 meses (eixo Y; $R = 0,62$; $P = 0,007$). ME = Módulo elástico.

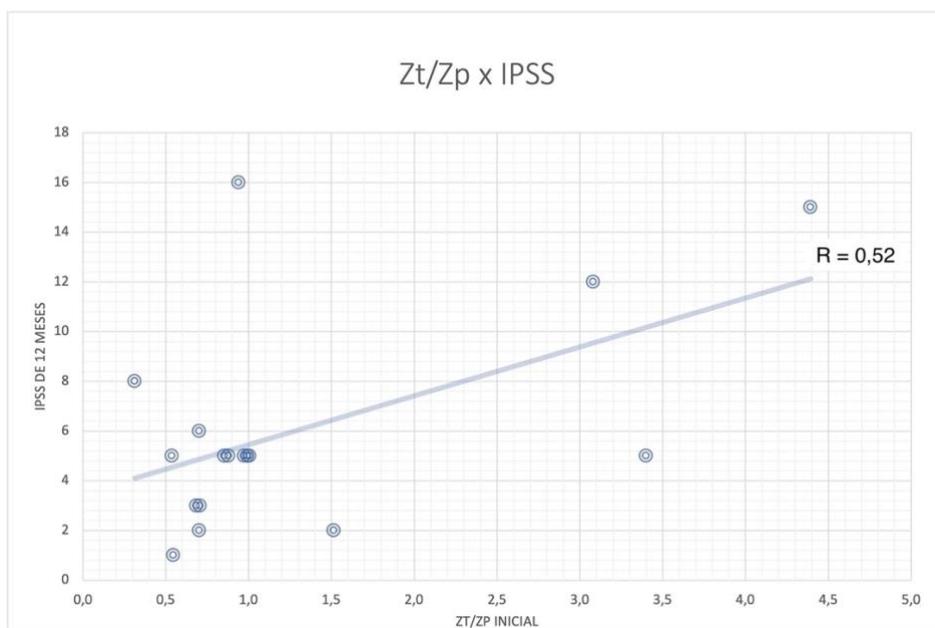


Gráfico 3 (c) – Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre os valores iniciais Z_t/Z_p (eixo X) e os valores de IPSS de 1 ano (eixo Y; $R = 0,52$; $P = 0,03$). Z_t/Z_p = Relação elastográfica zona transicional / zona periférica.

Tabela 6 – Coeficientes de correlação entre as variáveis elastográficas iniciais e os desfechos de eficácia da EAP de 1 ano de seguimento.

Variável elastográfica*	Variável de eficácia**	R	P-VALOR
ME (kPa)	IPSS	0,62	0,007
	QoL	0,01	>0,20
	Qmax (mL/s)	-0,20	>0,20
SWV (m/s)	IPSS	0,68	0,002
	QoL	0,41	0,09
	Qmax (mL/s)	-0,27	>0,20
ZT/ZP	IPSS	0,52	0,03
	QoL	-0,30	>0,20
	Qmax (mL/s)	-0,32	>0,20

ME = Módulo elástico; SWV = Shear-wave velocity; ZT = Zona transicional; ZP = Zona periférica; R = coeficiente de correlação.

*Valores pré-EAP.

**Valores de 1 ano de seguimento.

4.4.4 Análises *Receiver Operating Characteristic* (ROC)

Para determinação de valores de corte preditivos do desfecho clínico para os parâmetros elastográficos iniciais (ME, SWV e Z_t/Z_p), foram construídas curvas ROC (Gráfico 4) e calculadas as respectivas AUC, baseadas nos valores de IPSS, QoL e Qmax de 1 ano de seguimento.

Os valores de corte, bem como as AUC e seus respectivos IC95% estão representados na Tabela 7. Os valores de sensibilidade e especificidade para os valores de corte determinado pelas análises ROC estão descritas na Tabela 8.

Gráfico 4 (a) – Curvas ROC demonstrando valores de sensibilidade e especificidade para múltiplos pontos de corte do módulo elástico (ME) inicial.

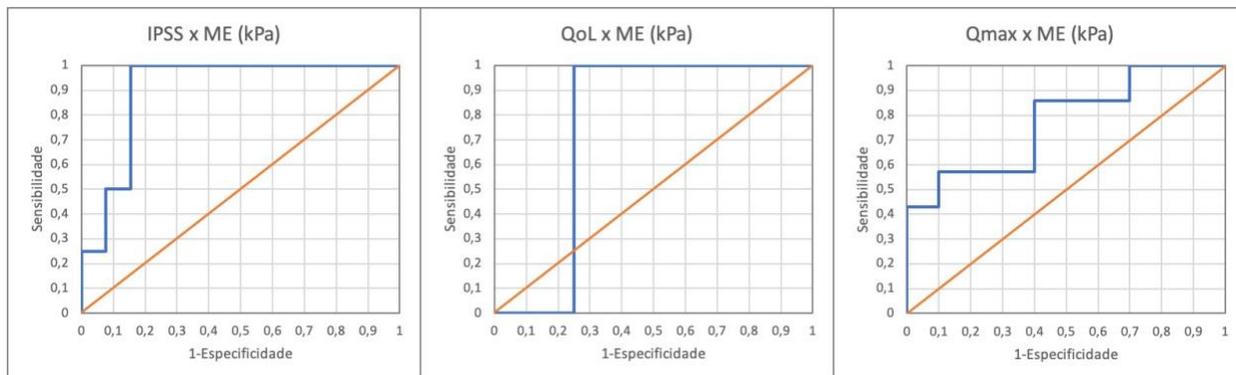


Gráfico 4 (b) – Curvas ROC demonstrando valores de sensibilidade e especificidade para múltiplos pontos de corte da *shear wave velocity* (SWV) inicial.

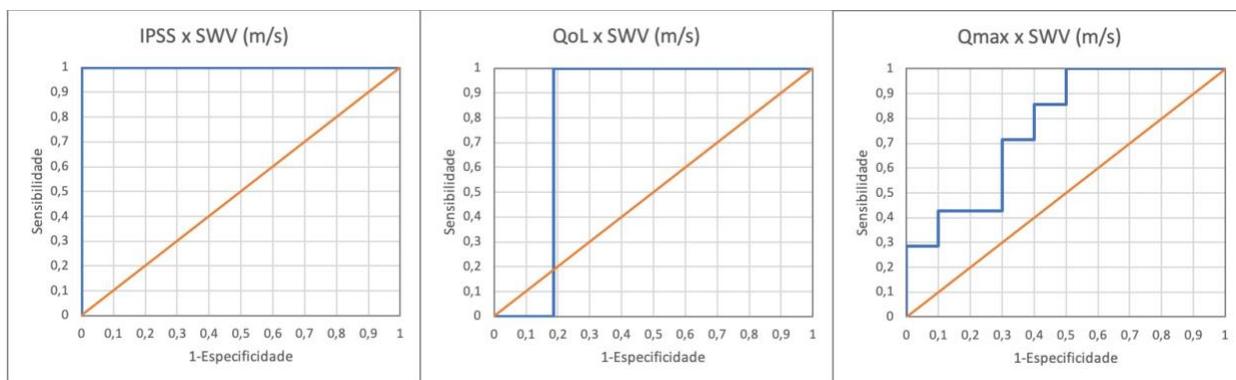


Gráfico 4 (c) – Curvas ROC demonstrando valores de sensibilidade e especificidade para múltiplos pontos de corte da relação elastográfica zona transicional / zona periférica (Z_t/Z_p) inicial.

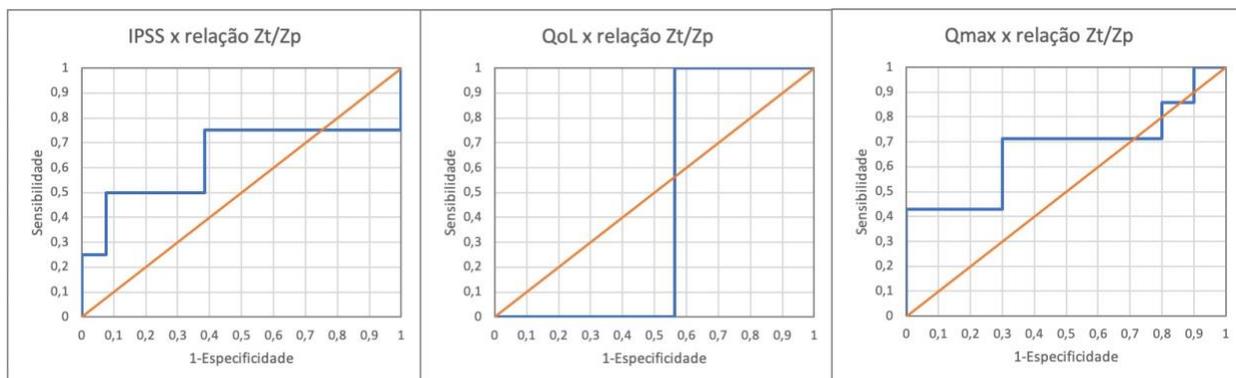


Tabela 7 – Valores de corte para as variáveis elastográficas iniciais, AUC e intervalos de confiança 95%.

Variável elastográfica*	Variável de eficácia**	Valor de corte	AUC	IC95%
ME (kPa)	IPSS	50,14	0,90	0,76 ; 1,00
	QoL	50,14	0,75	0,52 ; 1,00
	Qmax (mL/s)	50,14	0,77	0,53 ; 1,00
SWV (m/s)	IPSS	5,59	1,00	0,82 ; 1,00
	QoL	5,59	0,81	0,56 ; 1,00
	Qmax (mL/s)	5,59	0,77	0,54 ; 1,00
Relação Zt/Zp	IPSS	3,08	0,63	0,18 ; 1,00
	QoL	3,08	0,44	0,00 ; 1,00
	Qmax (mL/s)	3,08	0,67	0,36 ; 0,98

ME = Módulo elástico; SWV = *Shear wave velocity*; AUC = *Area under the curve*; IC95% = Intervalo de confiança 95%; Zt = Zona transicional; Zp = Zona periférica.

*Valores pré-EAP;

**Valores de 1 ano de seguimento.

Tabela 8 – Sensibilidade e especificidade obtidas para os valores de corte das variáveis elastográficas iniciais.

Variável elastográfica*	Variável de eficácia**	Valor de corte	Sensibilidade	Especificidade
ME (kPa)	IPSS	50,14	100,0%	84,6%
	QoL	50,14	100,0%	68,8%
	Qmax (mL/s)	50,14	57,1%	80,0%
SWV (m/s)	IPSS	5,59	100,0%	100,0%
	QoL	5,59	100,0%	81,3%
	Qmax (mL/s)	5,59	42,9%	90,0%
Relação Zt/Zp	IPSS	3,08	50,0%	92,3%
	QoL	3,08	100,0%	12,5%
	Qmax	3,08	42,9%	100,0%

ME = módulo elástico; SWV = *Shear wave velocity*; Zt = Zona transicional; Zp = Zona periférica.

*Valores pré-EAP.

**Valores de 1 ano de seguimento.

5 DISCUSSÃO

Na última década, a EAP se solidificou como alternativa terapêutica segura e eficaz para o tratamento dos LUTS atribuídos à HPB, seguindo a tendência de aumento da utilização de procedimentos minimamente invasivos, relacionados à menor morbidade perioperatória. Nessa coorte, os resultados de eficácia observados foram semelhantes aos previamente descritos em múltiplas séries que avaliaram os efeitos da EAP para pacientes com HPB sintomática⁶⁷⁻⁷⁹, levando em consideração todos os desfechos clínicos e urológicos relevantes (Tabela 5). Quando comparados aos outros métodos terapêuticos, os resultados obtidos se aproximaram aos previamente descritos para RTUp^{72,82-84}, e foram superiores aos resultados decorrentes do uso da terapia medicamentosa otimizada^{10,23}.

Uma complicação menor (5,9%), Clavien-Dindo modificado grau I, foi observada, correspondendo a hematúria autolimitada no seguimento clínico precoce (Figura 8). Não foram caracterizadas complicações maiores ou relacionadas à radiação ionizante ou ao uso de contraste iodado. Tais achados relacionados à segurança do método estão em linha com os descritos por diversos estudos previamente publicados sobre o tema^{76,79,80,94}. Em uma revisão incluindo mais de 2000 pacientes, somente seis complicações maiores decorrentes da EAP foram previamente relatadas⁹⁴, duas das quais necessitaram de correção cirúrgica (ambas relacionadas à embolização não-alvo focal da parede da bexiga)^{73,83}. Nenhuma complicação grau IV ou V foi publicada até o presente momento.

Apesar dos resultados positivos e consistentes, alguns aspectos relacionados aos mecanismos de ação da EAP, bem como à seleção de pacientes para o procedimento, permanecem em aberto, sendo temas de debate atual na literatura. A aplicação da EAP como forma de tratamento específico para os LUTS atribuídos à HPB é relativamente recente, sendo os primeiros dois casos publicados há cerca de uma década^{64,65}. Os achados descritos nesse estudo irão,

possivelmente, ampliar a compreensão dos efeitos da EAP sobre o tecido prostático, bem como otimizar a seleção de pacientes para o procedimento.

5.1 Mecanismos de ação da EAP

A EAP leva à oclusão do leito microvascular arterial distal da próstata, ao nível dos ramos intraprostáticos internodais (calibre médio de 316,7 micrômetros)⁹⁶, compatíveis com as dimensões das microesferas utilizadas neste estudo (300-500 micrômetros). Como resultado, observa-se isquemia tecidual e necrose coagulativa dos nódulos de HPB localizados na zona transicional⁹⁷, levando ao hipersinal nas imagens ponderadas em T1 comumente identificado nas RM de controle após o procedimento⁹⁰.

A necrose e consequente redução volumétrica dos nódulos da zona transicional causam melhora da obstrução extrínseca da uretra prostática, responsável pelo componente estático da HPB³⁶. Estudos demonstraram a importância da redução volumétrica da próstata para os resultados da EAP, sendo esta considerada como fator preditivo dos resultados da técnica. Assis e colaboradores¹¹ demonstraram, em 2017, correlação entre o grau de redução volumétrica da próstata e os desfechos clínicos de eficácia da EAP aos 6 meses de seguimento clínico ($P < 0,05$ para IPSS e QoL). Foi demonstrada ainda a influência dos volumes prostáticos iniciais (volume total e da zona transicional), bem como do índice de volumetria zonal ($ZVi = \text{volume da zona transicional} / \text{volume total da próstata}$), nos resultados do procedimento, de maneira que volumes iniciais mais elevados se correlacionaram com melhores resultados clínicos após a EAP, baseados nos valores de IPSS e QoL.

Entretanto, nem todos os pacientes submetidos à EAP apresentam redução evidente do volume prostático³⁶, especialmente pacientes portadores da zona transicional de aspecto menos

nodular à RM da próstata^{11,98}. Em estudo publicado em 2017, Little e colaboradores compararam o desfecho da EAP em pacientes com HPB predominantemente adenomatosa (2 ou mais adenomas $\geq 1,0$ cm) *versus* pacientes com HPB predominantemente estromal, com resultados superiores no primeiro grupo (redução média do volume prostático = 36% *versus* 25%, $P = 0,04$; IPSS mediano final = 8 *versus* 13, $P = 0,01$)⁹⁸. Apesar desse fato, a grande maioria dos pacientes apresenta melhora sintomática após o procedimento, de maneira que esse achado clínico suscitou a investigação dos efeitos da EAP no componente dinâmico alfa-mediado da HPB. De fato, os achados dessa coorte demonstraram que a lesão tecidual causada pela EAP exerce papel relevante na modificação da elasticidade da próstata, com melhora significativa dos parâmetros elastográficos na EUS de controle após o procedimento (-20,0% para SWV e -24,7% para ME, $P < 0,05$ para ambos).

A alfa-ativação pós-sináptica realizada por mediadores simpáticos é considerada o principal mecanismo de controle do tônus da próstata, podendo levar à obstrução dinâmica ao fluxo urinário¹³. Os receptores alfa-adrenérgicos se localizam predominantemente no colo vesical e na zona transicional da próstata, sendo esta última o compartimento hipervascularizado alvo da EAP. Desta forma, a isquemia causada pelo procedimento leva à necrose tecidual e redução global da densidade desses receptores³⁶. Ainda, é possível que a embolização leve à destruição das microvias nervosas responsáveis pela ativação pós-sináptica dos receptores alfa-adrenérgicos, reduzindo o tônus muscular alfa-mediado da próstata. Essas hipóteses ainda carecem de comprovação histológica específica, ainda que a presença de necrose coagulativa pós-EAP já tenha sido demonstrada previamente em avaliação de peças cirúrgicas⁹⁷.

A elasticidade da zona periférica da próstata, conforme esperado, não apresentou mudança significativa após o procedimento (-6,1% para a ME, -4,6% para SWV, $P > 0,20$ para ambos).

Uma vez que esse compartimento é pouco vascularizado, a EAP parece não causar efeito terapêutico significativo na zona periférica. Achado análogo foi previamente descrito por Assis e colaboradores¹¹, que avaliaram o efeito da EAP na modificação volumétrica zonal da próstata. Neste estudo, as características volumétricas da zona periférica (volume inicial e redução após a EAP) não apresentaram qualquer correlação com o desfecho clínico do procedimento com base nos valores de IPSS e QoL, diferentemente do que foi demonstrado para as características volumétricas da zona transicional.

Após à publicação do projeto piloto do atual estudo³⁶, outras hipóteses acerca do processo fisiopatológico envolvido na alteração de elasticidade prostática causada pela EAP foram sugeridas. Em julho de 2019, Stamatiou e Perleti⁹⁹ enfatizaram a importância dos achados descritos no projeto piloto para a interpretação do mecanismo de obstrução infravesical causada pela HPB. Frente ao aumento da elasticidade prostática após a EAP, esses autores sugeriram como mecanismo de ação a modificação da composição tecidual da próstata causada pelo procedimento, o chamado *remodelamento mediado por fibroblastos*. Sabidamente, fibroblastos são ativados em situações de lesão tecidual, sendo os principais produtores de proteínas da matriz extracelular nos processos reparativos. De fato, a presença de tais células no contexto pós-EAP foi previamente descrita no estudo publicado por Camara-Lopes e colaboradores em 2013⁹⁷, de modo que o remodelamento mediado por fibroblastos também pode estar envolvido na mudança da elasticidade prostática após a EAP.

Outra casuística avaliando a modificação elastográfica da próstata após a EAP foi recentemente publicada em setembro de 2019³⁷, na forma de carta ao editor, em resposta aos achados publicados no projeto piloto da investigação que suscitou esta tese³⁶. Na carta, Moschouris e colaboradores apresentaram os resultados preliminares obtidos em mapas elastográficos de 5

pacientes submetidos à EAP para tratamento da HPB sintomática. Nesta casuística, as avaliações elastográficas foram realizadas utilizando elastografia por compressão, considerada menos sofisticada do que a SWE. Apesar da elastografia por compressão não fornecer parâmetros objetivos como ME e SWV, os autores foram capazes de reportar um aumento médio de elasticidade após a EAP de 15,9% considerando-se toda a próstata, e de 32,6% considerando-se somente a zona transicional. Apesar das limitações técnicas observadas no estudo de Moschouris e colaboradores³⁷, os resultados obtidos foram semelhantes aos descritos na presente coorte, com aumento moderado da elasticidade prostática após o procedimento, notadamente da zona transicional (Tabela 4).

5.2 EUS na seleção de pacientes para a EAP

Com a determinação de valores de corte para os parâmetros elastográficos iniciais, a EUS poderá ser utilizada como ferramenta de seleção dos pacientes para EAP, otimizando os seus resultados clínicos. Apesar da amostra relativamente pequena, os valores de AUC, assim como a sensibilidade e a especificidade dos valores de corte obtidos para os parâmetros elastográficos iniciais foram elevados, considerando-se os principais desfechos de eficácia clínicos (IPSS e QoL) e fluxométrico (Qmax) do procedimento.

Todos os três parâmetros elastográficos iniciais estudados (ME, SWV e Zt/Zp) apresentaram correlação positiva moderada, estatisticamente significativa, com o IPSS de 1 ano após a EAP ($R = 0,62$ para ME, $R = 0,68$ para SWV e $R = 0,52$ para Zt/Zp; $P < 0,05$ para todos), demonstrando de forma consistente resultados clínicos inferiores da EAP para pacientes com elasticidade prostática inicial muito reduzida (Tabela 6). Os resultados de correlação baseados em QoL e Qmax não atingiram significância estatística, o que pode ser decorrente do reduzido

tamanho da amostra, ainda que uma tendência de correlação positiva entre o SWV inicial e o QoL pós-EAP tenha sido demonstrada ($R = 0,41$, $P = 0,09$).

De maneira semelhante, os achados determinados pelas análises ROC demonstraram que pacientes com LUTS atribuídos à HPB e próstatas com elasticidade inicial muito reduzida apresentaram melhora sintomática subótima ($IPSS \geq 8$) quando submetidos à EAP (especificidade = 84,6% para $ME \geq 50,14$ kPa, e especificidade = 100% para $SWV \geq 5,59$ m/s, Tabela 8). Quando considerado o valor do subótimo de QoL (≥ 3), os valores de corte apresentaram especificidades discretamente inferiores, mas ainda relevantes do ponto de vista clínico (especificidade = 68,8% para ME inicial $\geq 50,14$ kPa e especificidade = 81,3% para SWV inicial $\geq 5,59$ m/s). Finalmente, especificidades elevadas também foram verificadas para os mesmos valores de corte para identificação de resultado subótimo baseado no Q_{max} (< 12 m/s): 80,0% para ME inicial $\geq 50,14$ kPa e 90,0% para SWV inicial $\geq 5,59$ m/s. Esses achados são consistentes com os coeficientes de correlação obtidos.

Ainda que os indivíduos incluídos na atual coorte não tenham sido avaliados por meio do estudo urodinâmico invasivo, pacientes com ME inicial $\geq 50,14$ kPa apresentam, possivelmente, obstrução infravesical grave. Um estudo previamente publicado investigou a associação entre a elasticidade da próstata e o grau urodinâmico da obstrução³². Neste estudo incluindo 55 pacientes, foi demonstrada correlação positiva entre o ME da zona transicional e a gravidade da obstrução infravesical ($R = 0,666$; $P < 0,001$); ainda, ME inicial $\geq 32,4$ kPa foi diagnóstico de obstrução infravesical com sensibilidade de 96,7% e especificidade de 62,5% ($AUC = 0,826$; $P = 0,001$). Finalmente, pacientes com obstrução grave apresentaram ME médio mais elevado do que pacientes com obstrução leve e moderada (36,3 kPa vs. 30,6 kPa vs. 27,7 kPa, $P < 0,001$). Baseado nesses achados, o valor de corte $ME \geq 50,14$ kPa determinado no presente estudo deve

corresponder a pacientes com obstrução infravesical grave, e foi preditivo de resultados clínicos inferiores após a EAP com altos valores de sensibilidade e especificidade.

Outro estudo, publicado por Antunes e colaboradores⁶⁶ em 2013, avaliou os achados de estudo urodinâmico após a EAP em um pequeno grupo de pacientes com HPB complicada por retenção urinária. Apesar da alta taxa de sucesso clínico demonstrada na série, definido como êxito na retirada da sonda urinária (10/11 pacientes, 90,9%), o procedimento só foi considerado completamente desobstrutivo com base em achados urodinâmicos em 30% dos pacientes. Quarenta por cento dos pacientes apresentaram achados urodinâmicos indeterminados após a EAP, enquanto outros 30% ainda foram considerados urodinamicamente obstruídos, apesar da melhora clínica observada em todos eles. Dessa maneira, pacientes com LUTS atribuídos à HPB e valores elastográficos iniciais muito elevados (ME e/ou SWV), possivelmente portadores de obstrução infravesical grave, podem apresentar maior benefício se submetidos a procedimentos cirúrgicos mais desobstrutivos que a EAP, como a RTUp, o HoLEP ou a prostatectomia aberta.

Apesar da utilidade dos valores de corte obtidos para ME e SWV, o mesmo não foi verificado para a relação Z_t/Z_p . A heterogeneidade elastográfica da zona transicional, somada à utilização de ROIs de pequenas dimensões ($0,5 \text{ cm}^2$) para determinação deste parâmetro causaram aumento da variância dos conjuntos de dados, resultando em valores inferiores de AUCs nas análises ROC, bem como em IC95% mais amplos. Ainda, a presença de dois *outliers* (pacientes #12 e #19, Gráfico 1) contribuíram negativamente no padrão de distribuição dos dados relacionados à Z_t/Z_p ; tais *outliers*, entretanto, não foram excluídos da análise estatística em decorrência do número limitado de pacientes incluídos na amostra. Desta maneira, ME e SWV foram considerados preditores estatisticamente mais robustos do que a relação elastográfica Z_t/Z_p , e apresentam maior aplicabilidade clínica. Nenhum ponto de corte para Z_t/Z_p apresentou valores

de sensibilidade e especificidade suficientemente altos para utilização na prática urológica (Tabela 8).

5.3 Limitações do estudo

As principais limitações deste estudo referem-se ao tempo relativamente curto de seguimento clínico, e à não realização de EUS no médio prazo, o que acrescentaria dados adicionais sobre o processo de remodelamento tecidual pós-EAP ao longo do tempo.

Apesar do pequeno tamanho da amostra, esta foi calculada com base no desfecho primário e nas premissas obtidas no projeto piloto ³⁶. Dessa maneira, foi possível demonstrar significância estatística para o desfecho primário, e para grande parte dos desfechos secundários. Ainda assim, os IC95% dos parâmetros com maior variância foram relativamente amplos, em decorrência do pequeno número de pacientes incluído (Tabela 7), de maneira que uma amostra maior propiciaria avaliação mais robusta de tais variáveis.

A principal limitação técnica da EUS se referiu à heterogeneidade elastográfica da próstata, o que dificulta a avaliação por amostras. Esse fato foi especialmente relevante para a análise da relação Z_t/Z_p como fator preditivo em decorrência da utilização de ROIs pequenos, necessários para a avaliação da zona periférica usualmente afilada em pacientes com HPB (Figura 2). Para a avaliação da zona transicional da próstata a heterogeneidade foi menos relevante, uma vez que foi possível obtenção de SWV e ME médios utilizando-se mapas elastográficos amplos, incluindo ambos os lobos prostáticos simultaneamente (Figura 3).

Adicionalmente, observou-se perda do sinal elastográfico na região anterior da zona transicional em próstatas com volume excessivamente aumentado (Figura 7). Frente a este achado, novos mapas elastográficos foram realizados em níveis diferentes da zona transicional, buscando

minimizar os efeitos negativos da perda de sinal na estimativa dos valores médios de elasticidade. Esse problema pode, entretanto, representar limitação relevante ou mesmo inviabilizar a avaliação para pacientes portadores de próstata muito volumosa ($> 200 \text{ cm}^3$), para os quais a EAP também apresenta bons resultados clínicos¹⁰⁰. O mesmo se aplica à pacientes com lobo mediano muito proeminente, nos quais parte da área de interesse se distancia significativamente da extremidade do transdutor, tornando mais relevante a atenuação das ondas emitidas pelo dispositivo²¹.

A realização pareada das EUS de controle pelo mesmo profissional, com treinamento específico, e baseada nas imagens da EUS inicial, foi útil para reduzir a variabilidade entre os exames; entretanto, a validade externa de tais achados necessita de confirmação com base em novos estudos realizados em outros centros.

5.4 Perspectivas futuras

A confirmação do efeito da EAP no componente alfa-mediado da HPB, análogo ao dos antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos, cria o argumento para a utilização do procedimento como alternativa ao uso de tais medicações nas fases iniciais da HPB. Ainda que por mecanismos de ação diferentes, tanto os bloqueadores alfa-adrenérgicos como a EAP produzem redução do tônus muscular liso global da próstata, aumentando a sua elasticidade. Comparativamente com a terapia medicamentosa padrão, a EAP leva à melhora mais acentuada de todos os desfechos de eficácia usualmente utilizados³⁶, além de apresentar perfil favorável de segurança, com incidência muito baixa de complicações maiores, além da menor incidência de disfunção ejaculatória⁷⁸. Estudos não controlados analisando os resultados do uso da terapia medicamentosa no tratamento da HPB demonstraram melhora dos LUTS com redução média do IPSS de 4-6 pontos, e aumento médio do Qmax de 1,5-2,5 mL/s^{10,23}. No atual estudo, o IPSS apresentou redução média de 14

pontos, enquanto o aumento médio do Qmax foi de 7,7 mL/s, ambos aos 12 meses de seguimento após a EAP. Até o momento, nenhum estudo prospectivo randomizado comparando os resultados da EAP com os da terapia medicamentosa foi publicado. Ainda, a indicação da EAP em fases mais precoces da HPB pode ser benéfica, uma vez que esses pacientes apresentam grau menos avançado de obstrução infravesical. Em pacientes com obstrução infravesical grave ou retenção urinária, a EAP pode não promover desobstrução urodinâmica completa⁶⁶.

A EUS pode ainda apresentar utilidade adicional na seleção de pacientes portadores de próstatas de pequeno volume, especialmente $< 40 \text{ cm}^3$, cujos resultados pós-EAP são considerados inferiores^{11,89}. Esses pacientes também apresentam resposta inadequada à terapia medicamentosa com inibidores da 5-alfa-redutase⁴⁵, o que limita as possibilidades terapêuticas nesse subgrupo específico. No entanto, uma parcela dos pacientes com próstatas $< 40 \text{ cm}^3$ parece apresentar resultados similares aos daqueles portadores de próstata de maior volume, cuja zona transicional é predominantemente composta por componente glandular, quando submetidos à EAP. Nesse contexto, a EUS pode ser capaz de diferenciar tais subgrupos de pacientes, devido às características elásticas distintas entre os tecidos glandular e estromal. Na casuística desta tese, pacientes com próstatas $< 40 \text{ cm}^3$ não foram incluídos, de maneira que um novo estudo incluindo tal população poderá ser útil para diferenciar os pacientes inicialmente considerados maus candidatos à EAP.

Estudos visando determinar a relação entre a modificação das propriedades elásticas da próstata e achados histológicos no longo prazo também podem trazer informações adicionais sobre o processo de remodelamento tecidual decorrente da EAP ao longo do tempo. No protocolo de pesquisa apresentado nesta tese, os pacientes foram submetidos à EUS de controle aos 30 dias de seguimento clínico, período no qual os achados de RM denotam a presença de necrose coagulativa⁹⁰. Mais tardiamente, em caso de substituição tecidual por componente fibrocicatricial,

pode ocorrer nova redução da elasticidade da próstata. Um modelo metodológico possível para esta investigação consiste em submeter pacientes à EUS e biópsias protocolares em intervalos de tempo pré-determinados após a EAP.

Finalmente, estudos semelhantes à presente investigação, utilizando dispositivos e softwares de outros fabricantes, realizados por outros operadores treinados, serão importantes para validar os achados elastográficos descritos.

5.5 Considerações finais

Neste estudo, a EUS foi demonstrada como ferramenta diagnóstica e prognóstica útil na avaliação pré e pós-EAP. Além da possibilidade de avaliação anatômica e volumétrica da próstata pelo modo B (Figura 9), a EUS fornece dados funcionais referentes à elasticidade prostática, que parecem se correlacionar com o grau urodinâmico da obstrução infravesical³². Além disso, não há utilização de radiação ionizante ou de meios de contraste na EUS. Ainda, os parâmetros elastográficos iniciais podem ser utilizados para a seleção de pacientes para a EAP, de maneira que pacientes com elasticidade prostática muito reduzida parecem não ser os melhores candidatos ao procedimento.

No futuro, a EUS pode substituir a RM em locais onde esta última não está disponível, ou para pacientes com contraindicações, como portadores de marcapasso cardíaco ou insuficiência renal. Ainda, poderá ser utilizada como investigação adicional para pacientes com zona transicional prostática de aspecto menos nodular, que apresentam menor redução volumétrica pós-EAP, ou para pacientes com próstata de menor volume^{11,98}, especialmente $< 40 \text{ cm}^3$.

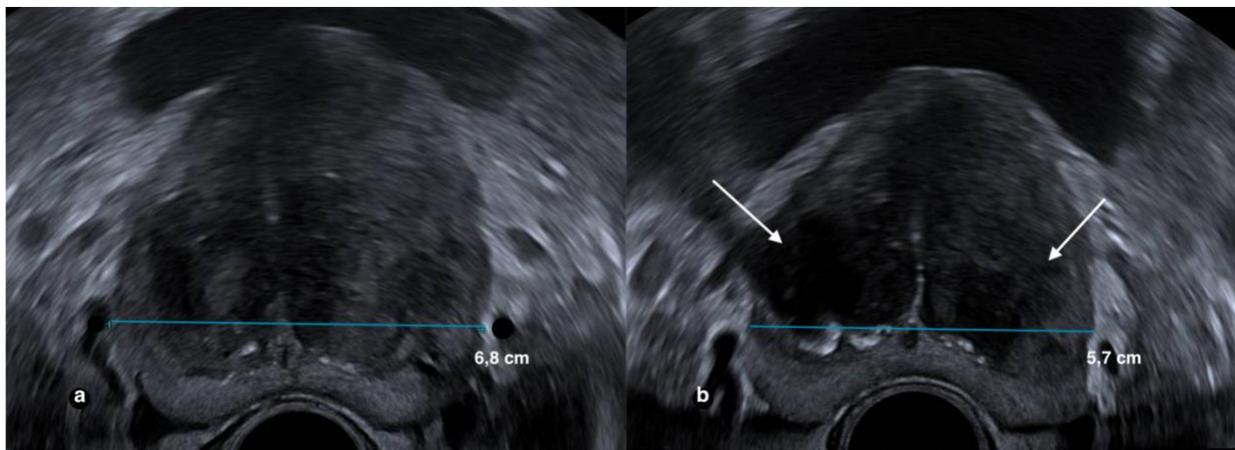


Figura 9 – Imagens de ultrassonografia pela via transretal em modo B pré- (a) e pós-EAP (b) demonstrando redução volumétrica da próstata e hipocogenicidade da zona transicional (setas).

Finalmente, pacientes com parâmetros elastográficos iniciais menos elevados, provavelmente portadores de obstrução infravesical menos grave, também apresentaram melhores resultados clínicos após a EAP, o que também sugere o uso da técnica em pacientes portadores de HPB inicial. Possivelmente, pacientes com SWV e / ou ME muito elevados apresentem maior benefício quando submetidos a procedimentos cirúrgicos mais desobstrutivos que a EAP. Ainda que os achados descritos nessa tese sejam clinicamente relevantes, novos estudos baseados na avaliação elastográfica da próstata são necessários para solidificar os conceitos propostos.

6 CONCLUSÕES

- A EAP causou redução significativa do ME e SWV da próstata conforme achados de EUS, bem como da relação Z_t/Z_p , levando a efeito positivo sobre o componente dinâmico da HPB, decorrente do aumento da elasticidade da próstata após o procedimento.
- Houve correlação positiva moderada, estatisticamente significativa, entre os parâmetros elastográficos iniciais (ME, SWV e Z_t/Z_p) e a resposta clínica da EAP baseada no IPSS.
- Valores iniciais de $ME \geq 50,11$ kPa e $SWV \geq 5,59$ m/s apresentaram significado prognóstico na identificação de resultados subótimos após a EAP, podendo ser utilizados na seleção de pacientes para o procedimento.

7 ANEXOS

Anexo A. Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) e subitem QoL traduzidos.

Pergunta nº	IPSS (sua condição nos últimos 30 dias)	Nenhuma vez	Menos que 1 vez em cada 5	Menos da metade das vezes	Cerca da metade das vezes	Mais que a metade das vezes	Quase sempre
1	Quantas vezes teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga ao terminar de urinar?	0	1	2	3	4	5
2	Quantas vezes teve de urinar novamente em intervalo menor de 2 h?	0	1	2	3	4	5
3	Quantas vezes observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?	0	1	2	3	4	5
4	Quantas vezes observou que foi difícil de conter a urina?	0	1	2	3	4	5
5	Quantas vezes observou que o jato urinário estava fraco?	0	1	2	3	4	5
6	Quantas vezes teve de fazer força para começar a urinar?	0	1	2	3	4	5
7	Quantas vezes, em média, teve de levantar à noite para urinar?	0	1	2	3	4	5

Se você permanecer o resto da vida com a condição urinária atual, como você se sentirá?	Ótimo	Bem	Satisfeito	Regular	Insatisfeito	Mal	Péssimo
	0	1	2	3	4	5	6

Anexo B. Aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP do HC-FMUSP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da Embolização das Artérias Prostáticas (EAP) sobre o Componente Dinâmico da Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) conforme achados de Elastografia por Ultrassom (EUS).

Pesquisador: Francisco Cesar Carnevale

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 96732718.9.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.903.734

Apresentação do Projeto:

Este é um protocolo voltado para pacientes com hipertrofia benigna de próstata

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo é medir o comportamento dinâmico da próstata após embolização

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Redução da próstata, melhora da função urinária

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto encontra-se bem elaborado. Entretanto o TCLE precisa enfatizar melhor os riscos como lesão arterial, sangramentos, infecção. Embora provavelmente muito raros, podem envolver internação, cirurgia, UTI e outros desdobramentos. O TCLE foi corrigido

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.903.734

solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1027807.pdf	06/09/2018 13:11:42		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_revisao_TCLE.pdf	06/09/2018 13:10:57	Francisco Cesar Carnevale	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Elastografia_revisado_set18.docx	06/09/2018 12:52:11	Francisco Cesar Carnevale	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Elastografia_projetodetalhado.docx	24/08/2018 15:45:41	Francisco Cesar Carnevale	Aceito
Outros	AVALIACAO_COMISSAO_ENSINO.pdf	24/08/2018 15:43:29	Francisco Cesar Carnevale	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA.pdf	24/08/2018 15:40:56	Francisco Cesar Carnevale	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Decl_SC.pdf	24/08/2018 15:31:08	Francisco Cesar Carnevale	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODECOMPROMISSO.pdf	24/08/2018 15:29:17	Francisco Cesar Carnevale	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.pdf	24/08/2018 15:28:24	Francisco Cesar Carnevale	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	APROVACAO_DEPARTAMENTO.pdf	21/08/2018 12:01:43	Francisco Cesar Carnevale	Aceito
Folha de Rosto	FR_FRANCISCO.pdf	17/08/2018 15:53:25	Francisco Cesar Carnevale	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.903.734

SAO PAULO, 19 de Setembro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: Efeito da Embolização das Artérias Prostáticas (EAP) sobre a componente dinâmico da Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) conforme achados de Elastografia por Ultrassom (EUS)

PESQUISADOR PRINCIPAL: Francisco César Carnevale

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

DEPARTAMENTO / INSTITUTO: InRad – Instituto de Radiologia

Convidamos o Sr. a participar desse estudo, cujo objetivo consiste em determinar o resultado do tratamento Embolização das Artérias Prostáticas sobre a elasticidade da próstata, através de medidas realizadas por exames de Ultrassonografia.

Procedimentos rotineiros e como são realizados: **Pré-Procedimento:** Consulta Clínica com a equipe médica (Radiologista e Urologista), Coleta de sangue (Hemograma Completo, Coagulograma, Função renal e PSA Total e frações), através de punção da veia do antebraço. Realização de exames de imagem: Ressonância Magnética com injeção de contraste e Ultrassonografia da próstata pela via transretal. Realização de urofluxometria não invasiva, que mede a quantidade de urina eliminada em uma balança apropriada durante a micção.

Durante o procedimento: Será realizada uma punção de veia do antebraço para administração de antibiótico e remédios para dor. Em seguida, será realizada punção de uma artéria da virilha sob anestesia local, seguida da oclusão das artérias da próstata através de injeção de microesferas por meio de um cateter. Como consequência, a glândula sofrerá atrofia e diminuirá de tamanho desobstruindo a passagem do canal da urina. Esse procedimento será realizado sob fluoroscopia (tipo de Raio-X), com auxílio de uma tomografia rotacional para melhor visualização da próstata durante o procedimento.

Após o procedimento: Consulta Clínica com a equipe médica (Radiologista e Urologista), Coleta de sangue (PSA Total e frações), através de punção da veia do antebraço.

Realização de exames de imagem: Ressonância Magnética (RM) com injeção de contraste para avaliação do tamanho e da vascularização da próstata e Ultrassonografia da próstata pela via transretal. Urofluxometria livre: procedimento não invasivo, que mede a quantidade de urina eliminada em uma balança apropriada.

Desconfortos e riscos esperados nos procedimentos: A RM de Pelve é um procedimento rotineiro e bastante seguro, porém podem ocorrer reações alérgicas raras ao contraste paramagnético e em pacientes com insuficiência renal crônica aumento do risco de Fibrose Sistêmica Nefrogênica. Os demais exames não apresentam complicações significativas conhecidas. Em relação ao procedimento de Embolização: Hematoma no sítio da punção arterial; lesão da artéria femoral; ardor ou queimação na região da próstata e/ou pênis; febre; mal-estar; sangramento uretral ou retal; ejaculação com sangue. Ainda que muito raramente, pode haver sangramento significativo no local de punção da artéria da virilha com necessidade de transfusão sanguínea, suporte em UTI e cirurgia. Raramente pode ocorrer infecção urinária ou da próstata (prostatite) com necessidade de internação hospitalar e tratamento com antibióticos pela veia.

Benefícios para o participante: menor tempo de internação hospitalar; espera-se ser um procedimento menos doloroso e sem perda sanguínea, ausência de ejaculação retrógrada e o retorno precoce as atividades laborais.

Acompanhamento médico: Será realizado pelos pesquisadores envolvidos no estudo por meio de consultas médicas periódicas e realização de exames durante o período de realização do estudo, após a finalização do estudo e mesmo em caso de interrupção do mesmo.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, sendo também garantido sigilo e privacidade. É garantida ainda que o Sr. receberá uma via deste termo de consentimento.

Despesas e compensações: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico no Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Francisco Cesar Carnevale, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, São Paulo - SP, 05403-001, Telefone(s): (011) 2661-6717. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de

Campos, 225 – 5º andar tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Efeito da Embolização das Artérias Prostáticas (EAP) sobre o componente dinâmico da Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) conforme achados de Elastografia por Ultrassom (EUS).**

Eu discuti com o Dr. Francisco Cesar Carnevale, Dr. Airton Mota Moreira ou Dr. André Moreira de Assis sobre a minha decisão em participar nesse estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Sou igualmente sabedor que, apesar do empenho do meu médico, não existe garantia absoluta no resultado desta cirurgia com relação à cura da minha doença. Além disto, estou ciente e de pleno acordo que os dados (clínicos, laboratoriais, urológicos e de imagem) obtidos com o meu tratamento poderão ser usados para futura pesquisa científica sobre a técnica desenvolvida dentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Para tal, minha identidade pessoal será preservada.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Assino este termo e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal

Data: ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ____ / ____ / ____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

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

ENDEREÇO Nº

APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

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

ENDEREÇO: Nº

APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

.....

.....

REFERÊNCIAS

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474.
2. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT. Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. *Prostate* 1997 May 1;31(2):131-8.
3. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline. *J Urol*. 2018; 200(3):612-619.
4. Vuichoud C, Loughlin KR. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol*. 2015 Oct;22 Suppl 1:1-6.
5. Antunes AA, Srougi M, Dall'oglio MF, Vicentini F, Paranhos M, Freire GC. The role of BPH, lower urinary tract symptoms, and PSA levels on erectile function of Brazilian men who undergo prostate cancer screening. *J Sex Med*. 2008;5(7):1702-7.
6. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, Roberts RO, Guess HA, Lieber MM. Longitudinal prostate growth rate during 5 years in randomly selected community men 40-79 years old. *J Urol*. 1999; 161(4):1174-1179.
7. Hung SF, Chung SD, Kuo HC. Increased serum C-reactive protein level is associated with increased storage lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *PLoS One* 2014 Jan 15;9(1):e85588.
8. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1994;152(1):115-9.

9. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*. 2011; 185:1793-1803.
10. Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2009; 36: 443–59.
11. de Assis AM, Maciel MS, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, Antunes AA, Srougi M, et al. Prostate Zonal Volumetry as a Predictor of Clinical Outcomes for Prostate Artery Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017; 40:245-51.
12. Bosch JL, Bangma CH, Groeneveld FP, Bohnen AM. The long-term relationship between a real change in prostate volume and a significant change in lower urinary tract symptom severity in population-based men: The Krimpen study. *Eur Urol*. 2008; 53: 819–25.
13. Thiyagarajan M. Alpha-adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Pharmacology* 2002; 65:119–128.
14. Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, Tsujimoto G, Murai M, Tanaka T, et al. Quantification and distribution of alpha-1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: Comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol* 1996; 119:797–803.
15. de la Rosette JJ, Witjes WP, Schäfer W, Abrams P, Donovan DL, Peters TJ, et al. Relationships between lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: results from the ICS-"BPH" study. *Neurourol Urodyn*. 1998; 17:99.
16. Welliver C, Sulaver R, Whittington A, Helfand BT, Çakir OO, Griffith JW, et al. Analyzing Why Men Seek Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms and Factors Associated with Nonimprovement. *Urology* 2015; 86:862.

17. O'Leary MP. LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men? *Urology* 2000; 56:7.
18. Beier-Holgersen R, Bruun J. Voiding pattern of men 60 to 70 years old: population study in an urban population. *J Urol.* 1990;143(3):531-2.
19. Christensen MM, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia and indications for therapeutic intervention. *Urol Clin North Am.* 1990;17(3):509-16.
20. Platz EA, Joshu CE, Mondul AM, Peskoe SB, Willett WC, Giovannucci E. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. *J Urol* 2012; 188:496.
21. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, Djavan B, Hoefner K, Navarrete RV, et al. Benign prostatic hyperplasia. A progressive disease of aging men. *Urology* 2003;61(2):267-73.
22. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention. *Eur Urol.* 2006;50(5):969-79.
23. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):530-47.
24. Moschouris H, Dimakis A, Anagnostopoulou A, Stamatiou K, Malagari K. Sonographic evaluation of prostatic artery embolization: Far beyond size measurements. *World J Radiol.* 2020 Aug28;12(8):172-183.
25. J. Ophir, I. Cespedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, X. Li. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*, vol. 13, no. 2, pp. 111–134, 1991.
26. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagnostic and interventional imaging* 2013; 94: 487-95.

27. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in medicine & biology* 2015; 41: 1126-47.
28. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall in Med.* 2013; 34: 238–253.
29. Zhai L, Madden J, Foo WC, Palmieri ML, Mouraviev V, Polascik TJ, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates ex vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36:576–88.
30. Zhai L, Madden J, Foo WC, Mouraviev V, Polascik TJ, Palmieri ML, et al. Characterizing stiffness of human prostates using acoustic radiation force. *Ultrasound Imaging.* 2010;32:201–13.
31. Zhai L, Polascik TJ, Foo WC, Rosenzweig S, Palmieri ML, Madden J, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates: initial in vivo demonstration. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:50–61.
32. Zhang M, Fu S, Zhang Y, Tang J, Zhou Y. Elastic modulus of the prostate: a new non-invasive feature to diagnose bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40:1408–13.
33. Alan B, Utangac M, Goya C, Daggulli M. Role of Acoustic Force Impulse (ARFI) elastography in determination of severity of benign prostate hyperplasia. *Med Sci Monit.* 2016;22:4523–8.
34. Sigrist RMS, Liao J, El Kaffas A, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 2017; 7(5): 1303-1329. doi: 10.7150/thno.18650.

35. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2015; 276: 845-61.
36. de Assis AM, Moreira AM, Carnevale FC, Marcelino ASZ, Cerri LMO, Antunes AA, et al. Effects of Prostatic Artery Embolization on the Dynamic Component of Benign Prostate Hyperplasia as Assessed by Ultrasound Elastography: A Pilot Series. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019 Jul;42(7):1001-1007. doi: 10.1007/s00270-019-02220-x.
37. Moschouris H, Stamatiou K, Dimakis A, Malagari K. Re: de Assis et al. “Effects of Prostatic Artery Embolization on the Dynamic Component of Benign Prostate Hyperplasia as Assessed by Ultrasound Elastography: A Pilot Series”. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019 Sep; 42(9):1366–1368. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02272-z>.
38. Palmeri ML, Nightingale KR. What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging in medicine* 2011; 3: 433-44.
39. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin.* 2013; 34: 169-84.
40. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 2, Diagnostic Performance, Confounders, and Future Directions. *Am J Roentgenol.* 2015; 205: 33-40.
41. Correias JM, Tissier AM, Khairoune A, Khoury J, Eiss D, Hélénon O. Ultrasound elastography of the prostate: state of the art. *Diagnostic and interventional imaging* 2013; 94: 551-60.

42. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *J Urol.* 2007 Aug;178(2):395-401. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.103.
43. Homma Y, Gotoh M, Yokoyama O, Masumori N, Kawauchi A, Yamanishi T, et al. Outline of JUA clinical guidelines for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 2011;18:741–56.
44. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andiole Jr JL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2387–98.
45. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, et al. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int.* 2011 Mar;107(6):946-54. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10124.x.
46. Young MJ, Elmussareh M, Morrison T, Wilson JR. The changing practice of transurethral resection of the prostate. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100:326-9.
47. Taylor BL, Jaffe WI. Electrosurgical transurethral resection of the prostate and transurethral incision of the prostate (monopolar techniques). *Can J Urol* 2015; 22: 24.
48. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention. *Eur Urol.* 2006;50(5):969-79.
49. Izard J, Nickel JC. Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: two decades of change. *BJU Int.* 2011; 108: 89–93.

50. Qian X, Liu H, Xu D, Xu L, Huang F, He W, et al. Functional outcomes and complications following B-TURP versus HoLEP for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a review of the literature and Meta-analysis. *Aging Male* 2017;20:184-91.
51. Barboza LE, Malafaia O, Slongo LE, Meyer F, Nassif PAN, Tabushi FI, et al. Holmium Laser enucleation of the prostate (HoLEP) versus Transurethral Resection of the Prostate (TURP). *Rev Col Bras Cir* 2015;42:165-70.
52. Wilson LC, Gilling PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM et al. A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *Eur Urol*. 2006;50:569-73.
53. Eltabey MA, Sherif H, Hussein AA, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate. *Can J Urol* 2010;17:5447-52.
54. Zhong J, Feng Z, Peng Y, Liang H. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety Following Holmium Laser Enucleation of Prostate and Transurethral Resection of Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology* 2019;131:14-20.
55. Kuebker JM, Miller NL. Holmium Laser Enucleation of the Prostate: Patient Selection and Outcomes. *Curr Urol Rep*. 2017;18:96.
56. Steg A, Ackerntan R, Gibbons R, et al. Surgery in BPH. In Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C, et al. The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Genova: World Health Organization* 1991. p.201-21.
57. Neal DE. Prostatectomy--an open or closed case. *Br J Urol*. 1990;66(5):449-54.

58. Lerner LB, McVary, KT, Barry MJ, Das AK, Gandhi MC, Kaplan SA, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline part II, surgical evaluation and treatment. *J Urol* 2021; 206: 818.
59. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). *European Association of Urology* 2021.
60. DeMeritt JS, Elmasri FF, Esposito MP, Rosenberg GS. Relief of benign prostatic hyperplasia-related bladder outlet obstruction after transarterial polyvinyl alcohol prostate embolization. *J Vasc Intervent Radiol.* 2000;11(6):767-70.
61. Faintuch S, Mostafa EM, Carnevale FC, et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia in a canine model. *J Vasc Intervent Radiol.* 2008;19(Suppl 2):S7.
62. Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Lima JR, Luis L, García-Martínez V. Benign prostatic hyperplasia: transcatheter arterial embolization as potential treatment - preliminary study in pigs. *Radiology.* 2008;246(3):783-9.44.
63. Jeon GS, Won JH, Lee BM, Kim JH, Ahn HS, Lee EJ. The effect of transarterial prostate embolization in hormone-induced benign prostatic hyperplasia in dogs: A pilot study. *J Vasc Intervent Radiol.* 2009;20(3):384-90.
64. Carnevale FC, Antunes AA, da Motta Leal Filho JM, de Oliveira Cerri LM, Baroni RH, Marcelino AS, et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary results in two patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(2):355-61.

65. Carnevale FC, da Motta Leal Filho JM, Antunes AA, Baroni RH, Freire GC, Cerri LM, et al. Midterm follow-up after prostate embolization in two patients with benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(6):1330-3.
66. Antunes AA, Carnevale FC, da Motta-Leal-Filho JM, Yoshinaga EM, Cerri LM, Baroni RH, et al. Clinical, laboratorial and urodynamic findings of prostatic artery embolization for the treatment of urinary retention related to benign prostatic hyperplasia. A prospective single-center pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36:978–86.
67. Carnevale FC, Moreira AM, de Assis AM, Antunes AA, Rodrigues VCP, Srougi M, et al. Prostatic Artery Embolization for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: 10 Years' Experience. *Radiology* 2020; 296(2):444-451. doi: 10.1148/radiol.2020191249.
68. Bilhim T, Pisco JM, Rio Tinto H, Fernandes L, Pinheiro LC, Furtado A, et al. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2012; 23:1403–1415.
69. Bagla S, Martin CP, van Breda A, Sheridan MJ, Sterling KM, Papadouris D, et al. Early results from a United States trial of prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25:47–52.
70. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol*. 2013; 23:2561–2572.
71. de Assis AM, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, Yoshinaga EM, Antunes AA, Harward SH, et al. Prostatic artery embolization for treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with prostate > 90 g: A prospective single-center study. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26:87-93.

72. Gao YA, Huang Y, Zhang R, Yang Y, Zhang Q, Hou M, et al. Prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate - a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2014 Mar;270(3):920-8.
73. Pisco JM, Bilhim T, Pinheiro LC, Fernandes L, Pereira J, Costa NV, et al. Medium- and long-term outcome of Prostate Artery Embolization for patients with Benign Prostatic Hyperplasia: Results in 630 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2016 Aug;27(8):1115-22.
74. Wang XY, Zong HT, Zhang Y. Efficacy and safety of prostate artery embolization on lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2016 Nov 11;11:1609-1622.
75. Uflacker A, Haskal ZJ, Bilhim T, Patrie J, Huber T, Pisco JM. Meta-Analysis of Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol.* 2016 Nov;27(11):1686-1697.
76. Malling B, Roder MA, Brasso K, Forman J, Taudorf M, Lonn L. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019; 29:287–298.
77. Feng S, Tian Y, Liu W, et al. Prostatic arterial embolization treating moderate to- severe lower urinary tract symptoms related to benign prostate hyperplasia: a meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017 Jan;40(1):22-32.
78. Pyo JS, Cho WJ. Systematic review and meta-analysis of prostatic artery embolisation for lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Clin Radiol.* 2017; 72:16–22.
79. Shim SR, Kanhai KJ, Ko YM, Kim JH. Efficacy and safety of prostatic arterial embolization: systematic review with meta-analysis and metaregression. *J Urol.* 2017; 197:465–479.

80. Moreira AM, de Assis AM, Carnevale FC, Antunes AA, Srougi M, Cerri GG. A Review of Adverse Events Related to Prostatic Artery Embolization for Treatment of Bladder Outlet Obstruction Due to BPH. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Oct;40(10):1490-1500.
81. Bagla S, Smirniotopoulos J, Orlando J, Piechowiak R. Cost Analysis of Prostate Artery Embolization (PAE) and Transurethral Resection of the Prostate (TURP) in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Nov;40(11):1694-1697.
82. Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, Moreira AM, Antunes AA, Srougi M, et al. Transurethral resection of the prostate (TURP) versus original and PErFecTED prostate artery embolization (PAE) due to benign prostatic hyperplasia (BPH): preliminary results of a single center, prospective, urodynamic-controlled analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016; 39:44–52.
83. Abt D, Hechelhammer L, Mullhaupt G, Markart S, Gusewell S, Kessler TM, et al. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, noninferiority trial. *Br Med J*. 2018; 361:k2338.
84. Ray AF, Powell J, Speakman MJ, Longford NT, DasGupta R, Bryant T, et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int*. 2018; 122:270–282.
85. Russo GI, Kurbatov D, Sansalone S, Lepetukhin A, Dubsky S, Sitkin I, et al. Prostatic arterial embolization vs open prostatectomy: a 1-year matched-pair analysis of functional outcomes and morbidities. *Urology* 2015; 86:343–348.

86. Carnevale FC, Moreira AM. The "PErFecTED technique": proximal embolization first, then embolize distal for benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37:1602-5.
87. Carnevale FC, Moreira AM, Harward SH, Bathia S, de Assis AM, Srougi M, et al. Recurrence of lower urinary tract symptoms following prostate artery embolization for benign hyperplasia: single center experience comparing two techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017; 40:366–374.
88. Kamalov A, Kepranov S, Neymark A, Kurbatov D, Neymark B, Karpov V, et al. Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia Treatment: A Russian Multicenter Study in More Than 1,000 Treated Patients. *Am J Mens Health* 2020;14(3):1557988320923910.
89. Abt D, Müllhaupt G, Mordasini L, Güsewell S, Markart S, Zumstein V, et al. Outcome prediction of prostatic artery embolization: post hoc analysis of a randomized, open-label, non-inferiority trial. *BJU Int*. 2019 Jul;124(1):134-144.doi: 10.1111/bju.14632.
90. Frenk NE, Baroni RH, Carnevale FC, Gonçalves OM, Antunes AA, Srougi M, et al. MRI findings after prostatic artery embolization for treatment of benign hyperplasia. *Am J Roentgenol*. 2013; 203:813-21.
91. Carnevale FC, Antunes AA. Prostatic artery embolization for enlarged prostates due to benign prostatic hyperplasia. How I do it. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37:1602-5.
92. Thiyagarajan M. Alpha-adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Pharmacology* 2002; 65:119–128.
93. Chung M, Vashi V, Puente J, Sweeney M, Meredith P. Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled-release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Nov; 48(5): 678–687.

94. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG (2003). *Applied Statistics for the Behavioral Sciences* 5th ed. Boston: Houghton Mifflin.
95. McWilliams JP, Bilhim TA, Carnevale FC, Bathia S, Isaacson AJ, Bagla S, et al. Society of Interventional Radiology Multisociety Consensus Position Statement on Prostatic Artery Embolization for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: From the Society of Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Societe Française de Radiologie, and the British Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol.* 2019 May;30(5):627-637.e1.doi: 10.1016/j.jvir.2019.02.013.
96. Garcia-Monaco RD, Garategui RG, Onorati MV, Rosasco NM, Peralta OA. Cadaveric Specimen Study of Prostate Microvasculature: Implications for Arterial Embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2019 Sep;30(9):1471-1479.
97. Camara-Lopes G, Mattedi R, Antunes AA, Carnevale FC, Cerri GG, Srougi M, et al. The histology of prostate tissue following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol.* 2013;39(2):222–7.
98. Little MW, Boardman P, Macdonald AC, Taylor N, Macpherson R, Crew J, et al. Adenomatous-Dominant Benign Prostatic Hyperplasia (AdBPH) as a Predictor for Clinical Success Following Prostate Artery Embolization: An Age-Matched Case-Control Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017 May;40(5):682-689. doi: 10.1007/s00270-017-1602-8.
99. Stamatiou K, Perleti G. Reply to: André Moreira de Assis, et al. Effects of Prostatic Artery Embolization on the Dynamic Component of Benign Prostate Hyperplasia as Assessed by Ultrasound Elastography: A Pilot Series. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019 Nov;42(11):1660-1661.

100. Assis AM, Moreira AM, Carnevale FC, Lanz-Luces JR. Prostatic artery embolization for giant prostatic hyperplasia: a single-center experience. *Radiol Bras*. 2021. DOI: 10.1590/0100-3984.2020.0096.

APÊNDICE**ARTIGOS PUBLICADOS RELACIONADOS À ESTA TESE**

1. de Assis AM, Moreira AM, Carnevale FC, Marcelino ASZ, Cerri LMO, Antunes AA, et al. Effects of Prostatic Artery Embolization on the Dynamic Component of Benign Prostate Hyperplasia as Assessed by Ultrasound Elastography: A Pilot Series. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Jul;42(7):1001-1007. doi: 10.1007/s00270-019-02220-x.
2. de Assis AM, Moreira AM, Carnevale FC, Marcelino ASZ, Antunes AA, Srougi M, et al. Role of Ultrasound Elastography in Patient Selection for Prostatic Artery Embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2021 Oct;32(10):1410-1416. doi: 10.1016/j.jvir.2021.07.018.