

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS
MESTRADO INTERINSTITUCIONAL UFRGS - UPF**

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE O VOLUME DA PRÓSTATA, O
ÍNDICE E O VOLUME DA ZONA DE TRANSIÇÃO COM OS
SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR**

Mário Franciosi

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

Co-orientador : Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2003

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS
MESTRADO INTERINSTITUCIONAL UFRGS - UPF**

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE O VOLUME DA PRÓSTATA, O
ÍNDICE E O VOLUME DA ZONA DE TRANSIÇÃO COM OS
SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR**

Mário Franciosi

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre e, Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

Co-orientador : Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden

Porto Alegre

2003

F817a Franciosi, Mário

Avaliação da relação entre o volume da próstata, o índice e o volume da zona de transição com os sintomas do trato urinário inferior / Mário Franciosi. – 2003.
87 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul : Universidade de Passo Fundo, 2003.

1. Medicina clínica 2. Próstata 3. Patologia 4. Glândula prostática I. Título

CDU: 616.65

Catálogo na fonte: bibliotecária Sandra M. Milbrath Vieira CRB 10/1278

"Na medicina, quanto mais recursos técnicos a gente possuir, e mais complexos eles forem, maior serão necessárias as qualidades clínicas. Os resultados das inovações técnicas exigirão de nós uma adequada interpretação e julgamento e não constituirão um substituto para o mesmo".

Sir Francis Walsh, 1864

DEDICATÓRIA

À esposa Cecília e ao filho Guilherme, pelo apoio, incentivo e carinho que sempre me dedicaram.

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas de mestrado (Clebes Fagundes, Douglas Pedroso, Edson Cechin, Gilberto Barbosa, José de Oliveira Calvete, Norberto Duda, Paulo Weinert, Sérgio do Canto Pereira) pelo apoio e incentivo durante todo esse tempo. Aos funcionários da Faculdade de Medicina, à Prof^a. Dr^a. Tânia Röesing, ao Prof. Dr. Hugo Lisboa, ao diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo Dr. Luis Carlos Manzato, pelo incentivo e apoio. Aos colegas do laboratório do Hospital escola São Vicente de Paulo, cuja colaboração nos permitiu coleta e resultados de exames instantaneamente.

Aos colegas da Clínica Kozma de Radiologia e Imagens (nas pessoas do Dr. Nero Castro e do Dr. Paulo Osório), pela disponibilidade e desprendimento na realização de ecografia transretal gratuitamente. À professora Dileta Cecchetti pelo incentivo e compreensão.

Agradeço especialmente aos colaboradores que participaram ativamente da coleta de dados da pesquisa: Luciano Marcelo Bacckes, Matheo Foresti Casagrande, Marcelo Mansueto Baccin, Marcia Donaduzzi, Marcelo Emilio Arndt. Ao colega de mestrado e de especialidade Douglas Pedroso, pela elaboração conjunta do banco de dados, e pelo incansável estímulo à pesquisa.

Agradeço à coordenação da pós-graduação da UFRGS, pela oportunidade de realizar este mestrado.

Ao laboratório Pfizer, pela aquisição do kit de PSA.

Ao colega César Lorenzini, pelo tempo dispensado na ajuda da realização e formatação desta dissertação.

Ao Dr. Ernani Rhoden meu agradecimento especial, pela dedicação, disponibilidade e amizade, por muito me ajudar nesta árdua jornada.

Ao Dr. Koff, meu orientador e mestre, que muito contribuiu para o meu aprendizado e formação urológica. Com seu incentivo, permitiu a conclusão desta dissertação.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 Anatomia da glândula prostática	11
2.2 Hiperplasia prostática benigna (HPB)	13
2.2.1 Definição	13
2.2.2 Epidemiologia.....	17
2.2.3 Patogênese	18
2.2.4 Obstrução urinária e hiperplasia prostática benigna	21
2.2.5 Diagnóstico.....	22
2.2.5.1 Quadro clínico e exame físico.....	23
2.2.5.2 Exames Complementares.....	23
2.2.5.3 O IPSS - Escore Internacional de Sintomas Prostáticos	25
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	31
4 OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	32
4.1 Objetivo Geral	32
4.2 Hipóteses	32
4.2.1 Hipótese conceitual	32
4.2.2 Hipóteses operacionais	32
5 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	33
6 ARTIGO EM INGLÊS - CORRELATION BETWEEN THE TOTAL VOLUME, TRANSITIONAL ZONE VOLUME OF THE PROSTATE, TRANSITIONAL PROSTATE ZONE INDEX AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS). 41	41
7 ARTIGO EM PORTUGUÊS - CORRELAÇÃO ENTRE O VOLUME TOTAL, VOLUME DA ZONA DE TRANSIÇÃO DA PRÓSTATA, ÍNDICE DA ZONA DE TRANSIÇÃO DA PRÓSTATA COM OS SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO BAIXO	59
8 ANEXOS.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

BOO	–	(<i>blader outlet obstruction</i>) obstrução do trato urinário
EGF	–	fator de crescimento epidérmico
FGF	–	fator de crescimento de fibroblastos
HPB	–	hiperplasia benigna da próstata
IPSS	–	(<i>international index of prostatic simptoms</i>) escore internacional de sintomas prostáticos
IZT	–	índice da zona de transição
LUTS	–	sintomas do trato urinário baixo
OIV	–	obstrução infravesical
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
QoL	–	(<i>quality of life</i>) qualidade de vida
TGF	–	Fator de crescimento transformador
VT	–	volume total da glândula prostática
VZT	–	volume da zona de transição da próstata
WHO	–	(<i>world health organization</i>) organização mundial da saúde

1 INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) consiste na afecção benigna da próstata mais comum no homem idoso. Essa condição apresenta uma prevalência diretamente proporcional ao envelhecimento do homem. Assim, estima-se que a incidência da HPB, histologicamente identificável, acomete mais do que 50% dos homens com sessenta anos de idade, atingindo cifras de até 90% quando são considerados indivíduos com mais de 85 anos (BERRY; COFFEY; WALSH; EWING, 1984).

Quando se avalia a importância da HPB em termos de saúde pública e os reflexos em termos econômicos, os dados são bastante expressivos. Nesse sentido, dados obtidos de fontes norte-americanas estimam que um em cada quatro homens será tratado para alívio dos sintomas da HPB até a idade de oitenta anos, dos quais a maioria apresentou algum sintoma atribuível a essa condição clínica após os cinquenta anos (WALSH, 1992). Ainda dados oriundos dos Estados Unidos estimam que o tratamento da HPB é responsável por um milhão e setecentas mil consultas médicas e por trezentos mil procedimentos cirúrgicos por ano. Entre os tratamentos cirúrgicos para esta afecção, a ressecção transuretral da glândula prostática é a mais realizada e responsável por um gasto anual de dois bilhões de dólares (HOLTGREWE; MEBUST; DOWD; COCKETT; PETERS, 1989).

Além disso, a importância da HPB é focada particularmente em termos de perspectivas futuras quando se observa que os dados demográficos demonstram

claramente um progressivo aumento na expectativa de vida do homem, sobretudo em populações de países mais desenvolvidos. Nesse contexto, dados populacionais estimam que, no ano de 2000, mais de seiscentos milhões de pessoas no planeta terão mais do que sessenta anos de idade (ABRAMS; BRUSKEWITZ; DE LA ROSETTE; GRIFFITHS; KOYANAGI; NORDLING; PARK, 1996). O Brasil acompanha essa tendência, que pode ser verificada pelo aumento no índice, que informa o número de pessoas maiores de 65 anos para cada cem pessoas menores de 15 anos, de 10.49 em 1980, para 13.91 em 1991. Regionalmente, considerando o mesmo índice no Rio Grande do Sul, este passou de 14.36 em 1980 para 19.43 em 1991, evidenciando uma taxa progressivamente mais elevada de indivíduos idosos na população global (IBGE, 1996).

Portanto, os dados enumerados salientam a necessidade de os sistemas de saúde públicos e privados estabelecerem meios de verificar o custo-benefício dos tratamentos para doenças relacionadas aos indivíduos idosos, especialmente as mais prevalentes, a fim de estabelecer relações de custo/benefício otimizadas. Especialmente, é necessário criar instrumentos uniformes, reproduzíveis e consistentes de mensuração para fins de diagnóstico, severidade e avaliação de resultados terapêuticos (BARRY; FOWLER; O'LEARY; BRUSKEWITZ; HOLTGREWE; MEBUST; COCKETT, 1992).

O aumento benigno da próstata é uma condição comum do idoso e as repercussões clínicas dessa hipertrofia podem apresentar um impacto significativo na sua qualidade de vida. Dessa forma, os pacientes podem necessitar de tratamento médico para alívio sintomático, o qual é o principal marcador do sucesso terapêutico (MEBUST; HOLTGREWE; COCKETT; PETERS, 1989).

Entre os métodos disponíveis para quantificação dos sintomas de dificuldade miccional relacionados a HPB além da história clínica e do exame físico, exames complementares, como a ultra-sonografia, a urofluxometria e a urodinâmica, são amplamente reconhecidos como de importância singular. Entretanto, esses exames complementares com o intuito de obter informações mais objetivas da afecção em tela representam custos excessivos para aplicação de forma mais ampla. Por essa razão,

recentemente, métodos menos onerosos e com acurácia bastante interessante têm sido propostos. Entre esses, no que concerne a HPB, destaca-se o IPSS (*International Prostatic Score Symptoms*) ou Escore de Sintomas Prostáticos, que mede especificamente a severidade dos sintomas relacionados ao trato urinário inferior causados pelo crescimento prostático.

O IPSS, considerando as próprias limitações do método, é uma das formas mais adequadas para se avaliar os sintomas de dificuldade miccional, haja vista que é obtido nas condições mais próximas do cotidiano do indivíduo e reflete a condição clínica do mesmo em termos de sintomas e a sua intensidade sobre a sua vida, tendo em vista que esses aspectos apresentam uma variabilidade individual que não pode ser desconsiderada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia da glândula prostática

A partir dos estudos de McNeal (1970), levando em consideração aspectos anatômicos e histológicos em pacientes adultos, a próstata humana foi dividida em zona central e zona periférica. A zona central consiste de uma porção de tecido glandular circundando os ductos ejaculadores. Apresenta um ápice, localizado próximo ao verumontano, e uma base, localizada superior e posteriormente ao colo vesical. Representa cerca de 20% da massa total de tecido glandular prostático. Tem origem embriológica nos tecidos dos ductos wolffianos (SAMPAIO; FAVORITO; RODRIGUES, 1999).

A zona periférica é a maior região da próstata e seu volume constitui cerca de 75% do total da massa glandular prostática. É representada por uma fileira dupla de ductos que têm origem no recesso póstero-lateral da parede da uretra e se irradiam lateralmente, estendendo-se desde o ápice da próstata até quase o colo vesical. Em conjunto, a zona central e a zona periférica totalizam 95% do tecido glandular prostático. Os 5% de tecido prostático remanescentes formam o que se denomina de zona de transição, localizada ao redor da uretra supramontana, e composta de ductos mais complexos e sistema ácinar mais desenvolvido. Esse local é o sítio de origem de toda a hiperplasia prostática (figura 1). A zona periférica, a zona de transição, bem como as

glândulas periuretrais, têm a mesma origem embriogênica, qual seja, o seio urogenital (BROOKS, 2002; McNEAL, 1990).

A uretra divide a próstata sagitalmente em duas porções: uma fibromuscular anterior, formada principalmente por musculatura lisa que descende do músculo detrusor até a porção ântero-lateral da próstata, e uma porção posterior, predominantemente glandular, formada por duas regiões: uma periférica e outra central (McNEAL, 1972).

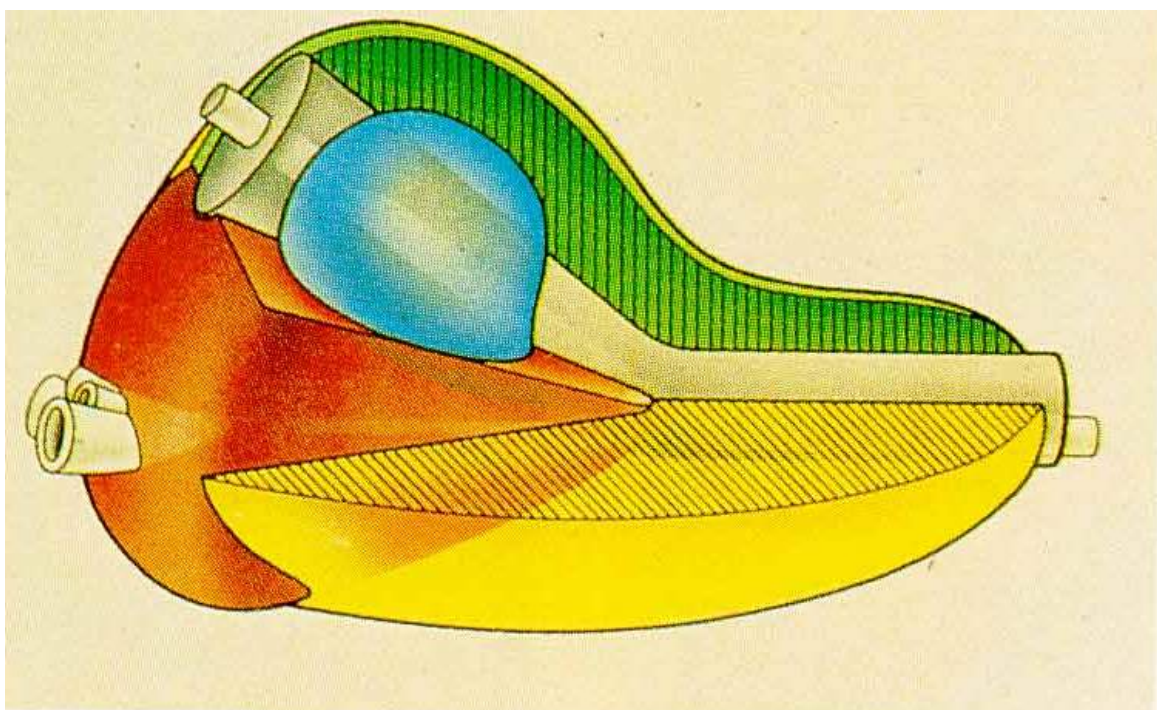


Figura 1 - Representação esquemática da próstata com a superposição das zonas prostáticas. A zona periférica está representada em amarelo, a central em vermelho, a de transição em azul e a fibromuscular em verde

2.2 Hiperplasia prostática benigna (HPB)

2.2.1 Definição

A HPB é uma doença que acomete a próstata e pode ser definida com base em três enfoques: o aspecto histológico (biópsia prostática/histopatologia); o clínico, com presença de sintomas do trato urinário inferior e o exame físico (exame digital transretal da próstata); o enfoque urodinâmico (demonstrado pelo estudo fluxo-pressão e cistométrico).

Resultados advindos de necropsias demonstram que a prevalência da HPB, com base no diagnóstico histológico, aumenta progressivamente com a idade. A HPB já está presente em indivíduos a partir dos 30-40 anos, sendo que na quinta década é demonstrável em cerca de 25% dos homens e atinge cifras de até 90% na nona década de vida (BERRY; COFFEY; WALSH; EWING, 1984). Esses dados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1 - Prevalência de HPB histológica em espécimes de autópsia*

Idade (anos)	N° próstatas com HPB/ N° total de próstatas (espécimes de autópsia)	Prevalência (%)
1 – 10	0 / 27	0
11 – 20	0 / 35	0
21 – 30	0 / 86	0
31 – 40	8 / 105	7,6
41 – 50	22 / 94	23,4
51 – 60	81 / 191	42,6
61 – 70	171 / 242	70,6
71 – 80	181 / 221	81,9
> 80	65 / 74	87,8

* modificado de Berry et al. 1984.

Entretanto, a prevalência histológica não corresponde à prevalência clínica da HPB. Estudos epidemiológicos com base populacional demonstraram que a prevalência

da HPB clínica difere de HPB histológica de forma significativa. (GARRAWAY; COLINS; LEE, 1991; CHUTE; PANSER; GIRMAN; OESTERLING; QUESS; JACOBSEN; LIEBER, 1993). Esses dados são claramente observados quando se analisam estudos epidemiológicos em diversas partes do mundo (Tabela 2).

Tabela 2 - Prevalência de homens com sintomas moderados e severos de prostatismo por faixa etária *

Idade (anos)	Dinamarca (%)	Canadá (%)	EUA (%)	França (%)	Holanda (%)
30 - 39	2				
40 - 49	7		24		
50 - 59	18	15	31	8	26
60 - 69	23	27	36	14	30
70 - 79		31	44	27	36

* modificado de Bosch et al., 1995.

Apesar das diferenças nas taxas de prevalência da HPB histológico e clínica, ambas apresentam uma nítida tendência de aumento com a idade.

Entretanto, para que os estudos epidemiológicos possam, efetivamente, ser comparáveis, é essencial a existência de uniformidade em termos de diagnóstico da HPB. Nesse contexto, existem ainda dados que necessitam, efetivamente, ser normatizados com o objetivo de se obterem informações padronizadas baseadas em mecanismos definidos de avaliação e mensuração.

Exemplificando, em termos clínicos, o achado de próstata aumentada ao toque retal deveria ser referido como aumento prostático benigno, pois o termo “hiperplasia benigna da próstata” deveria ser reservado para o seu significado estrito, isto é, para o diagnóstico histológico da doença (ABRAMS; BRUSKEWITZ; DE LA ROSETTE; GRIFFITHS; KOYANAGI; NORDLING; PARK; et al., 1996).

Ainda em termos de diagnóstico, como uma tentativa de compreender o fenômeno hiperplásico prostático e suas relações clinicolaboratoriais, desenvolveu-se o conceito dos "Anéis de Hald" (Figura 2), que ilustram esquematicamente a pouca relação entre os aspectos da doença (HPB) - hiperplasia - obstrução - e sintomas.

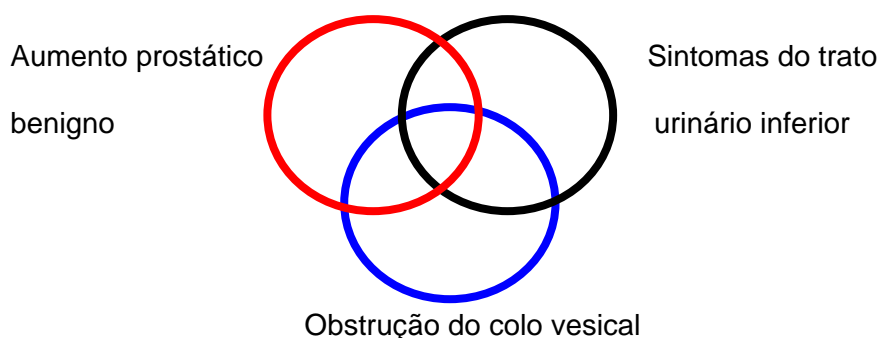


Figura 2 - Inter-relação entre o aumento da próstata, quadro clínico e achados laboratoriais de obstrução urinária ("Anéis de Hald")

Do ponto de vista urodinâmico, os pacientes sintomáticos nem sempre apresentam obstrução infravesical de origem prostática e podem, até mesmo, nem ter hiperplasia da próstata; por outro lado, pacientes obstruídos do ponto de vista infravesical podem ser assintomáticos. A existência de hiperplasia da próstata pode se dar sem que o paciente apresente qualquer problema urinário. Esforços devem ser feitos para classificar o paciente em algumas das categorias dos "Anéis de Hald", porque esta é uma das maneiras de se entender o que efetivamente o paciente apresenta e, dessa forma, possibilitar a instituição terapêutica mais apropriada.

A despeito da seleção estrita de pacientes com LUTS, o volume da próstata e o seu grau de obstrução (Schäfer's) não estão correlacionados com o escore de sintomas ou qualidade de vida. Uma fraca correlação significativa foi encontrada entre a contratilidade do detrusor e o escore de sintomas. A presença de volume residual e ou

instabilidade vesical foi fortemente associada com escore de sintomas e qualidade de vida. A falta ou a fraca associação do escore de sintomas e qualidade de vida com os parâmetros urodinâmicos foi causada pela alta variabilidade e distribuição, com interpretação subjetiva dos sintomas. Entretanto, os parâmetros urodinâmicos podem ter implicações opostas aos sintomas, e vice-versa, porque sintomas e parâmetros urodinâmicos revelam diferentes aspectos da HPB (ECKHARDT; VAN VENROOIJ; BOON, 2001).

No trabalho de Yalla, Sullivan e Lecamwaassam, et al. em 1995 foram avaliados 125 pacientes com disfunção urinária por HPB, os quais foram divididos em dois grupos: grupo 1 - 78 com disfunção primária HPB e grupo 2 - 47 prostatismo de etiologia diversas. Foram usados IPSS, estudo videourodinâmicos, incluindo estudo de profilometria da pressão uretral miccional para diagnóstico de obstrução urinária. A média do escore de sintomas do grupo 1 (15.5 ± 7.1) não foi estatisticamente diferente do grupo 2 (14.8 ± 7.9). Em ambos os grupos, a média do escore de sintomas com obstrução (15.3 ± 7.2 para grupo 1, e 13.9 ± 7.9 para o grupo 2) não foi estatisticamente diferente daquela do grupo dos não obstruídos (17.0 ± 5.4 e 16.1 ± 7.9 , respectivamente). Dos pacientes com sintomas severos 22% não estavam obstruídos, ao passo que todos com sintomas leves estavam obstruídos. Não foi encontrada correlação significativa entre a severidade da obstrução e o escore de sintomas neste grupo, observação que indica que o escore de sintomas não pode discriminar casos de HPB com ou sem obstrução. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, et al. 1995. referiram uma fraca correlação do I-PSS com o volume total da próstata, com urofluxometria e volume residual urinário. Rosier et al. 1996 chegaram a uma conclusão similar quando observaram a correlação do grau de obstrução com os sintomas prostático (VAN VENROOIJ; BOON, 1996; KO; FENSTER; CHAMBERS; SULLIVAN; JENS; GOLDENBERG, 1995).

Witjes et al. 1997 demonstraram não haver correlação entre volume total da próstata, volume da zona de transição, ou índice da zona de transição, com o escore de sintomas. Neste mesmo estudo, foi demonstrado que o volume total de próstata, volume

da zona de transição, e índice da zona de transição se correlacionam positivo e significativamente com a idade dos pacientes ($r=0.48$, 0.47 , 0.35 , respectivamente). Ainda aqui, podemos demonstrar a correlação positiva e significativa que existiu entre pressão-fluxo e VTP, VZT, e IZT ($r=0.37$, 0.40 , 0.33 , respectivamente). Avaliando 803 pacientes, Ezz-el-Din et al., 1996 também não encontraram correlação entre escore de sintomas e volume total da próstata.

2.2.2 Epidemiologia

Aproximadamente um terço dos homens com 50 anos ou mais desenvolveram sintomas de LUTS e um quarto deles necessitarão de intervenção cirúrgica. Investigadores do estudo de Olmsted mostraram que o risco de se submeter a um procedimento cirúrgico é alto em homens com idade acima de 65 anos e que tenham sintomas severos e prostatas grandes (DE LA ROSETTE, 2000)

Pesquisadores relatam que a fisiologia e a patologia molecular da HPB, e associação das mudanças relacionadas a idade na função do músculo detrusor estão começando a mostrar as prováveis causas da doença. Por exemplo, homens com grandes prostatas têm sua concentração aumentada de fator de crescimento insulínico. Uma interrupção no balanço normal entre os andrógenos e os fatores de crescimento peptídicos pode alterar o efetivo controle funcional dos miofibroblastos (células do estroma) que circulam a glandula prostática (epitélio). A distensão crônica e persistente do músculo liso da bexiga causado por esvaziamento inadequado da bexiga pode resultar em apoptose e fibrose do músculo liso levando a uma diminuição da contração do detrusor. Apesar disso, outras alterações podem ser encontradas na esfera sensitiva do músculo liso, levando a hiperatividade do detrusor. Outros potenciais fatores como a causa do crescimento prostático incluem a dieta gordurosa, álcool, fatores

genéticos, idade, consumo diário de leite e carne, índice corporal baixo (SIDNEY; QUESENBERRY; SADLER; LYDICK; GUESS; CATTOLICA, 1991).

2.2.3 Patogênese

Como a grande maioria dos nódulos de hiperplasia na HPB se desenvolve na zona de transição, ou em áreas adjacentes, é possível que as células da zona de transição sejam inerentemente instáveis. Por isso, podem apresentar uma tendência a passar por processos de diferenciação e proliferação. Além disso, hormônios tais como a 5-alfa-di-hidrotestosterona (DHT), os estrogênios (produzidos pelas glândulas adrenais e pela conversão periférica a partir da aromatização), e os fatores de crescimento de secreção local, podem contribuir para que as células da zona de transição revertam para um comportamento do tipo embriônico. A identificação dos fatores de crescimento que levam à proliferação celular é importante, porém não estão completamente definidos. Esses aspectos podem permitir a descoberta de substâncias que interferem na capacidade mitótica, em especial nas células da zona de transição, podendo prevenir a hiperplasia benigna da próstata (McNEAL, 1978).

Na maioria dos casos de hiperplasia prostática benigna, o aumento da zona de transição apresenta componente difuso e nodular. A hiperplasia nodular concentra-se na zona de transição, próximo ao extremo distal da musculatura lisa do colo vesical. Ao mesmo tempo em que há hiperplasia ocorre um aumento no tônus muscular da glândula. Este aspecto é salientado pela observação de que, quando comparada com a próstata normal, a próstata com hiperplasia benigna apresenta um aumento significativo do volume do tecido fibromuscular e uma redução da área glandular. Também há aumento significativo na quantidade de organelas nas células da musculatura lisa, o que indica ativação dessas células. Esses aspectos salientam, de forma especial, a importância do componente estromal da glândula prostática (McNEAL, 1990).

São necessários níveis adequados de testosterona para o desenvolvimento e crescimento normal da próstata. Na próstata a testosterona sérica, por ação da 5-alfa-redutase, é convertida em diidrotestosterona, um andrógeno mais potente que está envolvido no crescimento da glândula. A diidrotestosterona então se liga ao receptor androgênico, e o complexo resultante modula a transcrição dos genes que controlam o crescimento e a proliferação das células epiteliais prostáticas. A densidade de receptores de androgênios na glândula e a atividade da 5-alfa-redutase podem aumentar na hiperplasia benigna. A quantidade de 5-alfa-dihidrotestosterona ligada a receptores específicos no núcleo celular é o último passo crítico desempenhado por andrógenos no papel de estimular o crescimento prostático.

Além disso, os crescentes níveis de estrogênios observados na idade avançada podem induzir a geração de receptores androgênicos ou diminuir a taxa de apoptose das células epiteliais ou estromáticas (COFFEI; WALSH, 1990; STEINER, 1995). Esses aspectos, associados com a interferência de fatores de crescimento, levam, em última análise, à hiperplasia prostática. Os fatores de crescimento são usualmente polipeptídios de alto peso molecular, que tanto podem estimular como inibir o crescimento das células da próstata. As células estromais e epiteliais podem produzir e sofrer ações dos fatores de crescimento dependendo do momento fisiológico e metabólico celular de maneira interativa e recíproca.

Os fatores de crescimento são dependentes de estímulo hormonal, especialmente da resposta dos andrógenos, estrógenos, e de outros fatores endócrinos. Andrógenos e fatores de crescimento estimulam a síntese e a degradação dos componentes da matriz extracelular, alterando a resposta celular aos esteróides. Essa interação dos esteróides, fator de crescimento, matriz extracelular pode levar a um efeito positivo ou negativo na regulação do crescimento celular (SIKES; KAO. CHUNG, 1995; STEINER, 1993).

A morte programada dessas células chama-se apoptose. O fator de crescimento do fibroblasto, é um polipeptídio de 146 aminoácidos, sendo um potente fator estimulador da proliferação das células endoteliais para migração e diferenciação na formação de

neovascularização (angiogênese). Pode ainda ser potente fator da mitose das células estromais, que derivam do mesoderma e ectoderma, para a síntese de colágeno, fibronectina e proteoglicans (GOSPODAROWICZ, 1990; GOSPODAROWICZ; FERRARA; SCHWEIGERER; NEUFELD, 1987). Sabe-se que esse fator de crescimento parece desempenhar parte importante na estimulação do desenvolvimento da próstata. A expressão desse fator aumenta na HPB, em comparação com próstatas normais. Uma hiperexpressão desse fator de crescimento poderia levar a uma multiplicação celular, resultando em desenvolvimento patológico da próstata, tanto estromal quanto epitelial (BOGET; LERICHE; REVOL, 2001)

O fator de crescimento epidérmico (urogastrona) é um polipeptídeo de 53 aminoácidos. Há níveis altos de FGF em todas as próstatas, mas, do EGF, muito menores. Em células prostáticas tumorais em cultura, encontram-se níveis cem vezes superiores de EGF do que de TGF quando medidos intracelularmente (CONNOLLY; ROSE, 1990). Juntamente com o fator de crescimento transformador, são importantes para manter estrutura e funcionalidade da integridade da próstata normal e da HPB. Esses fatores de crescimento estão localizados no epitélio secretor e aumentam sua produção na presença do andrógeno.

O fator de crescimento transformador beta é formado por 112 aminoácidos; tem propriedades biológicas multifuncionais, podendo ser estimulador ou inibidor do crescimento celular, conforme o tipo celular e o estágio de diferenciação. Para tecidos não neoplásicos funciona como inibidor das células epiteliais e estimulador das células mesenquimais (MOSES; YANG; PIETENPOL, 1990); portanto, estimula a angiogênese, e a formação da matriz extracelular e a supressão do sistema imunológico. Entretanto, regula a adesão e a diferenciação celular. Essas propriedades do fator transformador são importantes na embriogênese e essenciais na cicatrização dos ferimentos, podendo ter papel importante no desenvolvimento das neoplasias (MASSAGUÉ, 1990; NILSEN-HAMILTON, 1990).

O fator de crescimento insulínico (somatomedina) é um polipeptídeo de cadeia única com peso molecular de 75.000 daltons, semelhante à proinsulina humana. É produzido localmente no tecido conectivo, como no condrócito, induzindo à estimulação do osteoblasto na formação óssea. Produz estimulação da proliferação celular normal e neoplásica do estroma, epitélio e células neuroectodermas (COHEN; PEEHL; LAMSON; ROSENFELD, 1991).

2.2.4 Obstrução urinária e hiperplasia prostática benigna

Na hiperplasia prostática benigna, os sintomas de obstrução apresentam dois componentes: um mecânico (estático) e outro dinâmico. O componente mecânico está relacionado com o aumento do tecido glandular da próstata (em especial, ao aumento da zona de transição e do tecido periuretral) (McNEAL, 1972). Assim, o aumento do tamanho da zona de transição pode estar associado com a gradual redução do fluxo urinário e com o eventual surgimento de sintomas relacionados à obstrução do colo vesical (CAINE, 1986).

O componente dinâmico relaciona-se com a variação no tônus da musculatura lisa prostática e do colo vesical. É considerado dinâmico porque varia conforme o nível de estimulação simpática haja vista a ampla presença de receptores alfa adrenérgicos ao nível do colo vesical e uretra prostática. Os adrenorreceptores alfa estão na sua maioria localizados no estroma fibromuscular (85%) e com uma densidade muito mais baixa (15%) no epitélio glandular, e sua densidade parece estar aumentada na HPB. A principal modalidade de ação dos antagonistas dos adrenorreceptores alfa 1 na HPB tenha sido atribuída a uma ação relaxante neuralmente mediada na musculatura lisa prostática e uretral, foram sugeridos mecanismos adicionais. Após observação de que a estimulação simpática de outros tecidos no corpo se associava a hiperplasia tecidual, foi executado trabalho para investigar se o bloqueio dos receptores adrenérgicos poderiam produzir a

resposta oposta na próstata (CHON; BORKOWSKI; PARTIN; ISAACS; JACOBS; KYPRIANOU, 1999). Vários trabalhos enfocando essa linha de investigação demonstraram que os alfa bloqueadores, como classe, podem regular o crescimento de próstata por indução da apoptose (processo de morte celular programada) nas células epiteliais e do estroma com pouco efeito sobre a proliferação celular. A regressão do estroma de próstata mediada por apoptose aparece como mecanismo molecular subjacente à resposta terapêutica ao bloqueio alfa 1 e inibidores da 5 alfa redutase no tratamento eficaz da HPB (GLASSMAN; CHON; BORKOWSKI; JACOBS; KYPRIANOU, 2001).

2.2.5 Diagnóstico

O uso do termo HPB para caracterizar uma doença prostática pressupõe que o diagnóstico seja feito por achados histológicos, aspectos clínicos e avaliação urodinâmica.

2.2.5.1 Quadro clínico e exame físico

Os sintomas clínicos na HPB podem ser obstrutivos e irritativos. Os sintomas obstrutivos mais comuns são: a hesitação urinária matinal, a diminuição do calibre e força do jato urinário, a sensação de esvaziamento vesical incompleto, o gotejamento pós-miccional e, ocasionalmente, a retenção urinária. Os sintomas irritativos são: a frequência e a urgência miccional, a noctúria, a urge/incontinência urinária e a dor durante a micção (MADSEN; BRUSKEWITZ, 1995). O método clínico mais utilizado é a palpação digital da glândula prostática. O exame digital permite avaliar com um grau de certeza bastante razoável o volume total da próstata, bem como características relacionadas a sua consistência.

2.2.5.2 Exames Complementares

A avaliação complementar da HPB visa determinar alguns parâmetros objetivos relacionados ao volume da glândula prostática, além dos sintomas relacionados, características funcionais miccionais e os reflexos dos mesmos na vida cotidiana do indivíduo.

O tamanho da próstata pode ser estimado por métodos de imagens. A próstata normal do homem adulto mede aproximadamente 4.0 cm transversalmente, aproximadamente 3.0 cm verticalmente e 2.0 cm antero-posterior, ao nível da base da glândula tendo como peso aproximado 18 gramas (BROOKS, 2002).

A imagem ultra-sonográfica demonstra a anatomia da glândula prostática. A parte interna da glândula é melhor visualizada pela ultra-sonografia transretal. As zonas anatômicas (transição, periférica e central) são demonstradas em diferentes cortes transversais. Em homens normais, a uretra prostática fica estrangulada, portanto, difícil de ser visualizada na imagem ultra-sônica. O tecido fibromuscular periuretral, entretanto,

é visto como uma área hipoeecóica na próstata anterior. A zona de transição pode ser mínima e é vista como pequenas áreas de ecogenicidade mista em ambos os lados uretrais. As zonas central e periférica são áreas homogêneas e moderadamente ecogênicas ao redor da zona de transição. O limite entre as diferentes zonas prostáticas pode ser realizado de uma maneira bastante acurada e os diferentes volumes dessas regiões podem ser quantificados individualmente (TERRIS, 2002). O exame normalmente é realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo, a perna esquerda estendida e a direita fletida sobre a coxa. As medidas ecográficas para determinar o volume total e o da zona de transição da próstata são as seguintes: diâmetro láterolateral (TRANS), crâniocaudal (LONG) e ântero-posterior (AP). Essas medidas ecográficas fornecem o volume da próstata e da zona de transição em centímetros cúbicos. Para o cálculo do peso da próstata em gramas é utilizada a equação: $TRANS \times AP \times LONG \times 0.52$ (SUKOV; SCARDINO; SAMPLE; WINTER; CONFER, 1977). Este esquema está demonstrado na Figura 3.

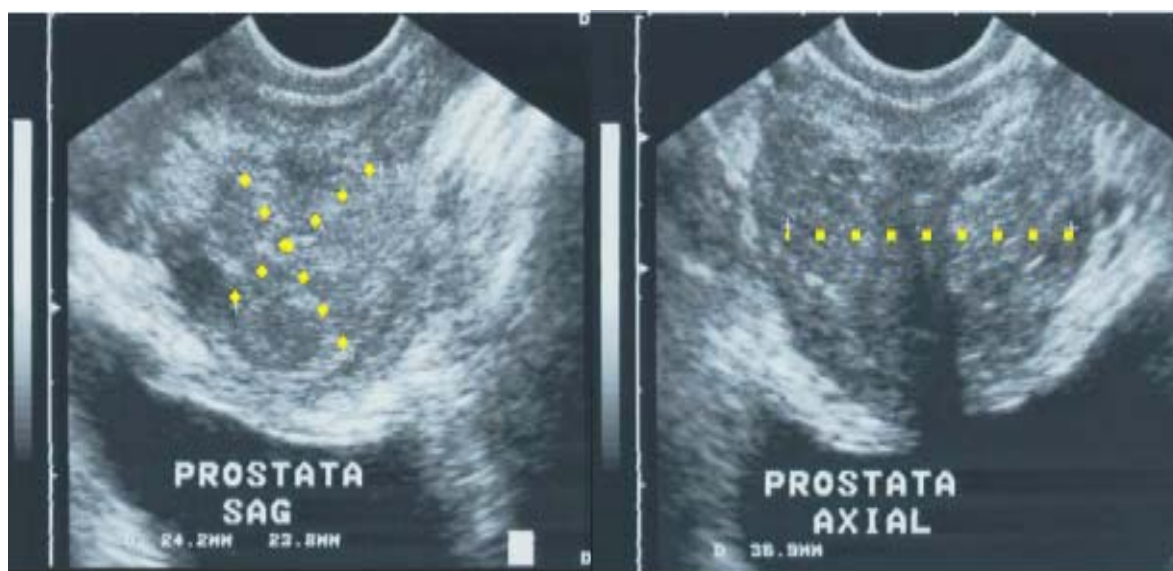


Figura 3 - Medidas da zona de transição em seus diâmetros ântero-posterior, crâniocaudal e láterolateral

O índice da zona de transição é calculado de acordo com a fórmula: volume da zona de transição/ volume total da próstata (KAPLAN; TE; PRESSLER; OLSSON, 1995).

Entre os demais métodos de imagem, destaque especial pode ser atribuído à ressonância nuclear magnética, que é um método bastante útil para delimitar a próstata e sua anatomia periprostática, assim como para demonstrar sua relação com o colo vesical, assoalho pélvico e o músculo elevador do ânus. A maior vantagem é a capacidade de se obter imagens tridimensionais (transversa, sagital e coronal) através deste método, as quais podem auxiliar a confirmação ou exclusão das alterações encontradas na próstata ou nos tecidos periprostáticos. Os cortes mais detalhados podem ser realizados de acordo com a necessidade e com os objetivos específicos que se deseja demonstrar (SCHULAM; KAWASHIMA; SANDLER; BARRON; LAMKI; GOLDMAN, 2002).

O diagnóstico histológico, feito através de biópsias da próstata, é um procedimento invasivo, caro e pouco prático para ser utilizado como rotina. Embora seja a forma definitiva de se estabelecer o diagnóstico, bem como características histopatológicas envolvidas no que concerne aos componentes fibromusculares, glandulares, além da relação entre os mesmos na gênese da HPB.

2.2.5.3 O IPSS - Escore Internacional de Sintomas Prostáticos

Um instrumento desenvolvido para mensurar sintomas deve preencher uma série de qualidades psicométricas e clinimétricas que avaliam sua performance como instrumento de medição (KIRSHNER; GUYATT, 1985). Primeiramente, é necessário selecionar um grupo representativo de sintomas que adequadamente representem e informem o máximo sobre a doença em questão, tanto para o paciente quanto para o médico (O'LEARY; BARRY; FOWLER, 1992). Uma vez definidas as questões acerca desses sintomas, são testadas sua confiabilidade, validade e sensibilidade (BARRY; FOWLER; O'LEARY; BRUSKEWITZ; HOLTGREWE; MEBUST; COCKETT, 1992).

A confiabilidade é definida como a consistência de uma resposta a uma questão sendo confirmada quando há um alto grau de concordância entre as respostas a uma mesma questão aplicada antes e após um intervalo de tempo não suficiente para que haja mudança no estado da doença. Em outras palavras, se a doença não sofreu alterações, questões a seu respeito devem fornecer as mesmas respostas quando aplicadas em momentos diferentes. Essa propriedade de uma questão ou de um grupo de questões denomina-se confiabilidade teste-reteste e é especialmente importante para instrumentos destinados a acompanhar a evolução de uma doença ao longo do tempo (O'LEARY; BARRY; FOWLER, 1992). Quanto mais confiável for o questionário, maior será a probabilidade de que mudanças nas respostas sejam devidas a verdadeiras alterações no estado da doença (BARRY; FOWLER; O'LEARY; BRUSKEWITZ; HOLTGREWE; MEBUST; COCKETT, 1992).

Outro tipo de confiabilidade é aquela denominada confiabilidade de consistência interna, que é uma medida da capacidade de um grupo de questões mensurar um mesmo conceito. A capacidade de mensuração de um fenômeno é maior quando as questões são, de fato, relacionadas entre si, isto é, referem-se todas a um mesmo conceito (BARRY; FOWLER; O'LEARY; BRUSKEWITZ; HOLTGREWE; MEBUST; COCKETT, 1992). Essa propriedade pode ser medida estatisticamente pelo índice alfa de Cronbach (CRONBACH, 1951).

Outra propriedade a ser testada é a validade, que se refere à capacidade de um instrumento mensurar o que realmente se pretende que ele mesure (O'LEARY; BARRY; FOWLER, 1992). A validade de conteúdo existe quando o grupo de questões selecionadas realmente representa o conceito de interesse tanto para médicos quanto para pacientes. A validade de constructo é a maneira pela qual o instrumento se relaciona com outras medidas aceitas da doença, para verificar se o instrumento realmente mensura a doença, ou a extensão com que o instrumento se correlaciona com o incomodo causado pela doença (O'LEARY; BARRY; FOWLER, 1992). A validade discriminante é a capacidade de um teste discriminar indivíduos com e sem doença e é

importante especialmente para testes com fins diagnósticos (O'LEARY; BARRY; FOWLER, 1992).

Uma propriedade extremamente importante para testes que visem detectar alterações no estado da doença, como, por exemplo, quantificar a progressão da doença ou resposta ao tratamento, é a sensibilidade ou responsividade (BARRY; FOWLER, 1993). Esta é definida justamente como a capacidade de detectar mudanças significativas no estado da doença, ou seja, melhora ou piora (KIRSHNER; GUYATT, 1985).

Outras propriedades são igualmente necessárias para que um instrumento do tipo questionário possa ser eficiente. Um questionário auto-administrado é mais prático e eficaz para uso clínico, além de evitar a administração por entrevistador, situação que pode constituir um viés significativo. Além disso, deve fornecer maior quantidade possível de informações com um número pequeno de questões, isto é, ser conciso e parcimonioso. Idealmente, deve apresentar razoável habilidade de generalização, ou seja, sua aplicação deve ser possível a diferentes indivíduos, grupos ou populações, para que seus resultados sejam significativos e aplicáveis do ponto de vista clínico (O'LEARY; BARRY; FOWLER, 1992).

Nesse contexto, a importância dos sintomas decorrentes do aumento prostático, como a manifestação de doença e o surgimento de tratamentos cirúrgicos ou medicamentosos para HPB, levou um grupo de urologistas americanos, em conjunto com membros de entidades governamentais de saúde americanas, em 1977, a estabelecer critérios para o estudo dos resultados de tratamentos para HPB (BOYARSKY; JONES; PAULSON; PROUT, 1977). O maior mérito deste trabalho reside no fato de ter indicado uma lista de sintomas importantes a ser avaliados em protocolos de estudo, assim como categorias de respostas desejáveis (O'LEARY; BARRY, 1996). O índice de sintomas de Madsen-Iversen, publicado em 1983, foi idealizado para selecionar candidatos a prostatectomia e para avaliar a resposta a este tratamento (MADSEN; IVERSEN, 1983).

Esses dois instrumentos foram, certamente, os mais utilizados no passado recente, contudo ambos os índices de sintomas são passíveis de crítica. Na realidade, eles limitam-se a listar os sintomas considerados mais importantes, não havendo indicação de como as questões devem ser formuladas ou administradas (auto-administradas ou administradas pelo entrevistador). A presença de um sintoma pode ser argüida de diferentes maneiras e diversos entendimentos podem ser decorrentes, limitando a possibilidade de comparação entre estudos. O espectro de resposta confunde frequência e severidade, que são dimensões inter-relacionadas mas diferentes. Além disso, nenhum desses instrumentos sofreu um processo formal de validação estatística, não havendo dados sobre suas validade, confiabilidade e sensibilidade (BARRY; O'LEARY, 1995; O'LEARY, BARRY, 1996).

O índice de sintomas do Maine Medical Assessment Program (MMAP) foi utilizado num estudo de resultados de prostatectomias publicado em 1988, tendo sido o instrumento mais adequado validado do ponto de vista psicométrico. Seu mérito reside no fato de relacionar sintomas com outras medidas de qualidade de vida e de proporcionar uma base racional para classificar a severidade dos sintomas prostáticos leves, moderados e severos. No entanto, o questionário era administrado pelo entrevistador, o que pode induzir um viés considerável nas respostas (FOWLER; WENNBORG; TIMOTHY; BARRY; MULLEY; HANLEY, 1988; BARRY, O'LEARY, 1995).

O Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-1) é um questionário interessante e incorpora conceitos, como auto-administração e correlação, com outras medidas de qualidade de vida em relação a cada sintoma urinário (HALD; NORDLING; ANDERSEN; BILDE; MEYHOFF; WALTER, 1991). Modificações introduzidas recentemente levaram a que este questionário passasse a demonstrar ótimo desempenho do ponto de vista psicométrico. A inclusão de um maior número de sintomas neste questionário, assim como a avaliação do grau de incômodo referente a cada um desses sintomas, pode lhe conferir a capacidade de melhor retratar o quadro clínico de pacientes com HPB

(HANSEN; FLYGER; BRASSO; SCHOU; NORDLING; ANDERSEN; MORTENSEN; et al., 1995).

Além dos métodos descritos para se avaliar os reflexos da HPB, no que tange aos sintomas relacionados, bem como aos exames de imagem e funcionais, o IPSS é um método bastante interessante e útil, pois permite a quantificação da severidade dos sintomas dentro de um contexto da realidade do indivíduo. Inicialmente, em 1992, a Associação Americana de Urologia publicou o questionário denominado "American Urological Association Symptom Index" (AUASI) (BARRY; FOWLER; O'LEARY; BRUSKEWITZ; HOLTEGREWE; MEBUST; COCKETT, 1992). A sua ampla associação e tradução para outros idiomas, bem como a sua utilização como instrumento de mensuração de sintomas na prática clínica e em pesquisa sobre HPB, foram motivos pelos quais a Organização Mundial de Saúde (MEBUST; BOSCH; DONOVAN; OKADA; O'LEARY; VILLERS; ACKERMANN; et al., 1993) passou a recomendá-lo fortemente. Assim, possibilita-se obter uma linguagem mais uniformizada e comparável em termos multicêntricos no que concerne aos sintomas e resultados de avaliações diagnósticas e terapêuticas que envolvem a HPB. Além disso, adicionou às sete perguntas existentes uma questão referente à qualidade de vida em função da condição urinária, passando, então, a denominá-la como "International Prostatic Symptom Score" (IPSS), cuja tradução para a língua portuguesa é "Escore Internacional de Sintomas Prostaticos" (MEBUST; BOSCH; DONOVAN; OKADA; O'LEARY; VILLERS; ACKERMANN; et al., 1993).

Estudos avaliando a eficácia deste instrumento de avaliação demonstraram uma boa consistência interna, um valor alfa de Crombach (medida de correlação de cada questão com o escore global do questionário) de 0.85 e sua confiabilidade é excelente, com uma correlação teste-reteste de 0.92 (BARRY; FOWLER; O'LEARY; BRUSKEWITZ; HOLTEGREWE; MEBUST; COCKETT, 1992).

Dessa forma, o escore de sintomas obtido pela aplicação desse questionário é um meio válido e confiável para avaliar a gravidade dos sintomas da hiperplasia benigna da próstata. Outros dados demonstram que o IPSS apresenta correlação positiva com idade

($r = 0.31$) e com o volume total da próstata ($r = 0.54$) (KAPLAN; TE; PRESSLER; OLSSON, 1995).

O escore do IPSS é o resultado da soma de valores individuais obtidos em cada uma das sete questões. A cada resposta é atribuído um escore que varia de zero a cinco pontos. Assim, a soma total dos pontos obtidos pela aplicação do questionário pode variar de zero a 35. Esse questionário foi validado no Brasil (BERGER; LUZ JR; SILVA; KOFF; 1999). Os resultados obtidos com a aplicação do IPSS permitem classificar o indivíduo, e de acordo com a severidade dos sintomas, em um dos grupos definidos abaixo:

- de 00 a 07 pontos: sintomas urinários leves;
- de 08 a 19 pontos: sintomas urinários moderados;
- de 20 a 35 pontos: sintomas urinários severos;

O questionário do I-PSS encontra-se nos anexos.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Em função da relação inconsistente entre o volume total da glândula prostática e o escore de sintomas e, conseqüentemente, indefinição no que concerne à distinção de pacientes com obstrução urinária infravesical de origem prostática daqueles sem essa condição, estudos direcionados à avaliação específica da zona da glândula prostática (zona de transição) efetivamente envolvida no fenômeno hiperplásico e a sua relação com os sintomas relacionados ao trato urinário inferior podem permitir definir uma relação de causa/efeito mais específica na HPB.

4 OBJETIVOS E HIPÓTESES

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a correlação entre os sintomas urinários prostáticos, avaliados pelo índice internacional de sintomas prostáticos - IPSS, e o volume total, índice e volume da zona de transição da próstata.

4.2 Hipóteses

4.2.1 Hipótese conceitual

Os sintomas prostáticos medidos pelo IPSS correlacionam-se com o volume total e da zona de transição, bem como com o índice da zona de transição da próstata.

4.2.2 Hipóteses operacionais

O IPSS correlaciona-se com o Volume total da Próstata.

O IPSS correlaciona-se com o Volume da Zona de Transição.

O IPSS correlaciona-se com o Índice da Zona de Transição.

O IPSS correlaciona-se com o Índice de qualidade de vida.

5 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Abrams P, Bruskewitz R, de la Rosette J, Griffiths D, Koyanagi T, Nordling J, Park YC, et al. The diagnosis of bladder outlet obstruction: In: Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, Chatelain C, Denis L, Griffiths K, Murphy G. Proceedings. The 3^o International Consultation on benign Prostatic Hyperplasia. Mônaco, june 26-28, 1995. Scientific Communication International; 1996. p. 297-367.

Andersen JT, Nordling J, Walter S. Prostatism. The correlation between symptoms, cystometric, and urodynamic findings. Scand J Urol Nephrol 1979;13:229-236.

Barry MJ, O'leary MP. The development and clinical utility of symptom scores. Urol Clin N Am 1995;22:299-307.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association Symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992;148(5):1549-57.

Barry MJ, Fowler FJ Jr. The Methodology for evaluating the subjective outcomes of the treatment for benign prostatic hyperplasia. Adv Urol 1993;6:83-99.

Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990;17:495-507.

Berger M, Luz Jr PN, Silva Neto B, Koff WJ. Validação estatística do escore internacional de sintomas prostáticos (I-PSS) na língua Portuguesa. *Jornal Brasileiro de Urologia* 1999;25(2):225-34.

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

Blaivas JG. Multichannel urodynamic studies in men with benign prostatic hyperplasia - indications and interpretation. *Urol Clin N Am* 1990;17:534-52.

Boget S, Leriche A, Revol A. Basic fibroblast growth factor and keratinocyte growth factor over-expression in benign prostatic hyperplasia. *Farmaco* 2001;56(5-7):467-9.

Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schroder FH. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. *Br J Urol* 1995;75(5):622-30.

Boyarsky S, Jones G, Paulson DF, Prout GR Jr. A new look at bladder neck obstructions by the food and drug administration regulators: guidelines for investigation of benign prostatic hypertrophy. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1977;68:29-32.

Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In Walsh PC, Retik AL, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's urology* 2002. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 63-67.

Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986;136(1):1-4.

Chon JK, Borkowski A, Partin AW, Isaacs JT, Jacobs SC, Kyprianou N. Alpha 1-adrenoceptor antagonist terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patient with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;161(6):2002-8.

Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Quess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol*, 150: 85-89, 1993.

Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990;17(3):461-75.

Cohen P, Peehl DM, Lamson G, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins in primary cultures of prostate epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(2):401-7.

Connolly JM, Rose DP. Production of epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha by the androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cell line. *Prostate* 1990;16(3):209-18.

Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika* 1951; 16:297-334.

De la Rosette JJMCH. What we do and don't know about benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2000;10:1-2.

Diamandis L, Floratos DL, de la Rosette JJ. O tratamento da hiperplasia benigna da próstata deve ser baseado em sintomas ou na urodinâmica. *Urodinâmica* 1998 abr.-jun.;1(2):51-56.

Eckhardt MD, Van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms and quality of life versus age, prostate volume, and urodynamic parameters in 565 strictly selected men with lower

urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;57(4):695-700.

Ezz-el-Din K, Kiememenely LA, Debruyne FM, de La Rosette JJ. Correlation between uroflowmetry, prostate volume, postvoid residue, and lower urinary tract symptoms as measured by the International Prostate Symptom Score. *Urology* 1996; 48(3):393-7.

Fowler FJ, Wennberg JE, Timoty RP, Barry MJ, Mulley AG, Hanley D. Symptom status and quality of life following prostatectomy. *JAMA* 1988;259:3018-22.

Frimodt-Moller PC, Jensen KME, Iversen P, Madsen PO, Bruskewitz RC. Analysis of presenting symptoms in prostatism. *J Urol* 1984;132:272-6.

Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991;338:469-71.

Glassman DT, Chon JK, Borkowski A, Jacobs SC, Kyprianou N. Combined effect of terazosin and finasteride on apoptosis, cell proliferation, and transforming growth factor-beta expression in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2001;46(1):45-51.

Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr Rev* 1987;8(2):95-114.

Gospodarowicz D. Fibroblast growth factor and its involvement in developmental processes. *Curr Top Dev Biol* 1990;24:57-93.

Hald T, Nordling J, Andersen JT, Bilde T, Meyhoff HH, Walter S. A patient weighted symptom score system in the evaluations of uncomplicated benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 1991;138:59-62.

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

Hansen BJ, Flyger H, Brasso K, Schou J, Nordling J, Andersen JT, Mortensen S, et al. Validation of the self-administered Danish Prostatic Symptom score (DAN-PSS-1) system for use in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1995;76:451-8.

Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, Cockett AT, Peters PC, Proctor C. Transurethral prostatectomy: practice aspects of the dominant operation in American Urology. *J Urol* 1989;141(2):248-53.

IBGE. Anuário Estatístico do Brasil. 1996. p. 2-40.

Kaplan SA, Te AE, Pressler LB, Olsson CA. Transition zone index as a method of assessing benign prostatic hyperplasia: correlation with symptoms, urine flow and detrusor pressure. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1764-1769.

Kirshner B, Guyatt G. A Methodological Framework for Assessing Health Indices. *J Chron Dis* 1985;38:27-36.

Ko DS, Fenster HN, Chambers K, Sullivan LD, Jens M, Goldenberg SL. The correlation of multichannel urodynamic pressure-flow studies and American Urological Association symptom index in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):396-8.

Madsen FA, Bruskwitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995;22:291-98.

Madsen PO, Iversen P. A point system for selecting operative candidates. In: Hinmann F Jr. *Benign prostatic hypertrophy*. New York: Springer-Verlag; 1983. p.763-5.

Massagué J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990;6: 597-641.

McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic hyperplasia. *Invest Urol* 1978;15:340-5.

McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12(8):619-33.

McNeal JE. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990;17:477-86.

McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. *J Urol* 1972;107:1008-16.

Mebust WK, Bosch R, Donovan J, Okada K, O'leary MA, Villers A, Ackermann R, et al. Symptom Evaluation, Quality of Life and Sexuality. In: Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, Chatelain C, Denis L, Griffiths K, Murphy G. *Proceedings - The 2nd International Consultation on benign Prostatic Hyperplasia (HPB)*. Paris, June 27-30, 1993. Scientific Communication International; 1993. p. 129-49.

Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989;141(2):243-7.

Moses HL, Yang EY, Pietenpol JA. TGF-beta stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights. *Cell* 1990;63(2):245-7.

Nilsen-Hamilton M. Transforming growth factor-beta and its action on cellular growth and differentiation. *Curr Top Dev Biol* 1990;24:95-136.

O'leary MP, Barry MJ, Fowler FJ. Hard measures of subjective outcomes: Validating symptom indexes in Urology. *J Urol* 1992;148:1546-48.

O'leary MP, Barry MJ. Evaluating symptoms and functional status. In: Kirby R, McConnell J, Fitzpatrick J, Roehrborn C, Boyle P. *Textbook of benign prostatic hyperplasia*. Oxford: Isis Medical Media; 1996. p.139-47.

Rodrigues Netto N Jr, de Lima ML, de Andrade EF, Apuzzo F, da Silva MB, Davidson IM, Moises MJ, et al. Latin American study on patient acceptance of the International Prostate

Symptom Score (IPSS) in the evaluation of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997;49(1):46-9.

Rosier PF, de Wildt MJ, Wijkstra H, Debruyne FF, de la Rosette JJ. Clinical diagnosis of bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic enlargement and lower urinary tract symptoms: development and urodynamic validation of a clinical prostate score for the objective diagnosis of bladder outlet obstruction. *J Urol* 1996;155(5):1649-54.

Sagnier PP, Macfarlane G, Richard F, Botto H, Teillac P, Boyle P. Result of an epidemiological survey using a modified American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia in France. *J Urol* 1994;151:1266-70.

Sampaio FJB, Favorito LA, Rodrigues HC. Anatomia do trato genital no homem. Barata HS, Carvalhal GF, et al. *Urologia: princípios e prática*, 1ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul Ltda; 1999. p.36- 43.

Schafer W. Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin N Am* 1990;17:553-66, 1990.

Schulam PG, Kawashima A, Sandler C, Barron BJ, Lamki LM, Goldman SM. Urinary tract imaging – basic principles. In Walsh PC, Retik AL, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's urology* 2002.8 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p.122-151.

Sidney S, Quesenberry C Jr, Sadler MC, Lydick EG, Guess HA, Cattolica EV. Risk factors for surgically treated benign prostatic hyperplasia in a prepaid health care plan. *Urology* 1991;38(1 Suppl):13-9.

Sikes RA, Kao C, Chung LWK. Autocrine and paracrine mediators for prostate growth in cancer progression. In: McGuire EJ, Bloom D, Catalona WJ, Lipshultz LI (eds). *Advances in Urology*, St. Louis, Mosby-Year Book, 1995; 8:21-60.

Steiner MS. Growth factor in urology: A review. *Urology* 1993; 42:99-110.

Steiner MS. Review of peptide growth factor in benign prostatic hyperplasia and urological malignancy. *J Urol* 1995;153:1085-96.

Sukov RJ, Scardino PT, Sample WF, Winter J, Confer DJ. Computed tomography and transabdominal ultrasound in the evaluation of the prostate. *J Comput Assist Tomogr.* 1977;1(3):281-9.

Terris MK. Ultrasonography and biopsy of prostate. In Walsh PC, Retik AL, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's urology* 2002. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p.3038-46.

Van Venrooij GE, Boon TA. The value of symptom score, quality of life score, maximal urinary flow rate, residual volume and prostate size for the diagnosis of obstructive benign prostatic hyperplasia: a urodynamic analysis. *J Urol* 1996;155(6):2014-8.

Walsh PC, Retik AL, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's Urology*. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p.1238-47.

Walsh PC. Benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, et al. (eds): *Campbell's Urology*, 6 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 1009.

Witjes WP, Aarnink RG, Ezz-el-Din K, Wijkstra H, Debruyne EM. The correlation between prostate volume, transition zone volume, transition zone index and urodynamic investigations in patients with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 1997; 80(1):84-90.

Yalla SV, Sullivan MP, Lecamwasam HS, Dubeau CE, Vickers MA, Cravalho EG. Correlation of american urological association symptom index with obstructive and nonobstructive prostatism. *J Urol* 1995; 153(3 Pt 1):674-80.

6 ARTIGO EM INGLÊS

**CORRELATION BETWEEN THE TOTAL VOLUME, TRANSITIONAL ZONE
VOLUME OF THE PROSTATE, TRANSITIONAL PROSTATE ZONE INDEX
AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS)**

**CORRELATION BETWEEN THE TOTAL VOLUME, TRANSITIONAL ZONE VOLUME
OF THE PROSTATE, TRANSITIONAL PROSTATE ZONE INDEX AND LOWER
URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS)**

Mario Franciosi, M.D (1)

Walter José Koff, M.D (2)

From Division of Urology at University of Passo Fundo (UPF/RS), Post-Graduating Course of Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

(1) Associate Professor of Urology at University of Passo Fundo (UPF/RS), Brazil

(2) Professor and Chairman in Urology at Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil

Address for correspondence:

Mario Franciosi
Faculdade de Medicina – Universidade de Passo Fundo
Rua Teixeira Soares, 817
99010-080 - Passo Fundo - RS
Brazil
mariofranciosi@annex.com.br

ABSTRACT

Objectives: Currently available studies show controversial data between the symptoms of the lower urinary tract and the volume of the prostate gland. The objective of the present research is to study the relationship between the scores of the lower urinary tract symptoms assessed according to the International Prostate Symptoms Score (IPSS) and the total volume (TV) and transitional zone volume of the prostate (TZV) and transitional prostate zone index (TZI).

Material and Methods: Out of a total of two hundred and twenty-three men with a mean age of 59.3 years (varying from 50 to 75), the scores of lower urinary tract symptoms, measured by the IPSS and transrectal ultrasonographies were obtained, to evaluate the TV and TZV. Furthermore, the TZI was determined in all cases by the TZV to TV rate of the prostate. The relationship between TV, TZV and TZI and the data obtained using the symptoms score was statistically determined.

Results: The TV of the prostate were 25.5 ± 10.3 , 25.0 ± 9.3 and 28.9 ± 13.5 g in individuals with mild, moderate and severe symptoms, respectively ($P = 0.15$). Similarly, there was no significant difference when the TZV (7.6 ± 6.3 , 7.6 ± 5.8 and 9.6 ± 6.8 g, respectively; $P = 0.22$) and the TZI (0.26 ± 0.1 , 0.27 ± 0.1 and 0.30 ± 0.1 , respectively; $P = 0.33$) were compared in the groups of men with mild, moderate and severe symptoms of urinary difficulty. However the QOL scores presented progressively worse values (1.7 ± 1.3 , 3.1 ± 1.4 and 4.4 ± 1.2) as the severity of the lower urinary tract symptoms became worse ($P < 0.001$). The Pearson correlation coefficient between the TV ($r = 0.15$; $P = 0.02$), TZV ($r = 0.16$; $P = 0.02$) and the TZI ($r = 0.14$; $P = 0.03$) with the prostate symptom scores showed low values although they were positive and statistically significant. The highest correlation was observed when the quality of life related to urinary symptoms and symptom scores ($r = 0.61$; $p < 0.001$) was analyzed.

Conclusions: A low correlation was found between the score lower urinary tract symptoms assessed by IPSS and the different volumes of the prostate gland (TV, TZV) and prostate TZI, and, on the other hand, an inverse correlation between the intensity of urinary symptoms and QOL, supporting the idea of multifactorial aspects related to the genesis of urinary symptoms in men.

Key Words: Benign prostatic hyperplasia, International Prostate Symptom Score (IPSS), Prostate volume, Transitional zone volume of the prostate

INTRODUCTION

Developing effective interventions for benign prostatic hyperplasia (BPH) and assessing their impact on disease must start with an understanding of the natural history of BPH (1,2,3,4). To determine this, it is necessary to establish community-based normal ranges of tests and survey instruments used in diagnosis and management (4).

The severity of lower urinary tract symptoms (LUTS) is an important factor in determining the need for intervention in patients with BPH (5).

Urologists and researchers in the field may focus on parameters of the disease, such as flow rate and prostate size but, from the patient's perspective, symptoms are what motivates them to seek treatment (5). Instruments for evaluating the symptoms and assessing their impact and effects of interventions on quality of life (QOL) have been developed and validated (5).

On the other hand, community-based studies (6,7) showed that the prevalence of prostate volume, moderate to severe symptoms as well as urinary flow, did not show consistent direct relationships. Moreover, longitudinal studies (8,9) could not find statistically significant values between total prostate volume, severity of symptoms and peak urinary flow, suggesting that the total volume of the prostate is not a good predictor of the clinical manifestations of BPH. This lack of correlation between the global volume of

the prostate and the clinical outcome can be explained in part by the fact that the pathogenesis of prostatic hyperplasia is a phenomenon located mainly in the transitional zone rather than in the total volume of the gland as demonstrated by McNeal (10).

Thus, the aim of the present study is to evaluate the relationship between the total volume, as well as the volume of the transitional zone and the index of the transitional zone with LUTS.

MATERIAL AND METHODS

The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitário São Vicente de Paulo (UPF). In a cross-sectional study, 223 men consecutively seen at a general urology outpatient department between March 1999 and December 2000, aged 50 years or above, were included in the present evaluation.

This evaluation excluded men who, after the objective of the study was explained, did not wish to participate in it, or those who had serious mental problems such as dementia, schizophrenia or mental retardation, as well as men who due to any physical or mental difficulty were not able to answer the questionnaire. Also excluded were patients with the following diseases related to the genitourinary tract (stenoses, diverticuli or previous surgery), bladder disease (lithiasis, tumors, or previous surgery for BPH), neurogenic bladders, due to stroke, spinal trauma, diabetic neuropathy or Parkinson's disease; patients submitted to pelvic radiation therapy, patients with prostate cancer, or PSA (prostatic specific antigen) with levels above 10 ng/ml, patients with hydronephrosis and/or evidence of urinary infection, or those who came to the service because they presented with acute urinary retention. Other exclusions included patients who were exposed to the use of medications with known interference on the functioning of the lower urinary tract, such as alpha-agonist or alpha-blocker adrenergic medication, anti-

cholinergics, diuretics, anti-hypertensive medication, as well as medications that interfere in the androgen metabolism.

The standardized methods used in this study were obtaining a complete medical history and physical examination, urine cultures and prostate –specific antigen (PSA). Besides this, the individuals were invited to answer, individually and spontaneously, the question form of the International Prostate Symptoms Score (IPSS) developed by the American Association of Urology, that measures symptoms related to urinary difficulty, as well as their severity (11). In order to standardize the information provided to the patients, a cover sheet was added to the IPSS questionnaire, with brief instructions for filling it in. In this questionnaire, a score ranging from 0 to 5 points is assigned to each answer, and the higher values indicate more severe symptoms. Thus, the sum of scores of the questionnaire may vary from 0 to 35 points. The individuals were classified in different categories according to the severity of the symptoms: mild (score from 0 to 7 points); moderate (8-19 points); and severe (20 to 35 points).

A question related to quality of life (QOL) as a function of the urinary condition was also included as advocated by the World Health Organization. (WHO), (12), and the answers classified when the condition meant an excellent state, very good, satisfactory, more or less, unsatisfactory, bad, very bad, and a numerical value of 0 to 6 points was assigned, respectively.

Transrectal ultrasonographies using the same equipment (Toshiba ® , Model Tosbee 240) and a standardized transrectal probe (Biplanar Probe, Model PVL 625 RT, 7 mHz) were also obtained from all individuals. The exams were performed by the same professional, and in a standardized manner that included the individual's position in left lateral decubitus, with the left leg extended and the right one flexed over the thigh, and with at least 150 ml of urine in the bladder. All measurements of the prostate gland included the determination of the laterolateral (T), craniocaudal (L) anteroposterior (AP) diameters of the prostate gland as a whole. The transitional zone was individualized and the different diameters determined (T, L, AP), in order to calculate its volume. With these

measures, the total volume (TV) and transitional zone volume (TZV) of the prostate gland were determined. The transitional zone index (TZI) was calculated as being the VZT/VT ratio of the prostate(13).

The relationship between the data referring to the different volumes (TV, TZV) and TZI of the prostate gland and the severity of the symptoms evaluated by the IPSS were statistically analyzed using the Analysis of Variance (ANOVA) followed by the Bonferroni test. Besides this, the Pearson coefficient between the different volumes (TV, TZV) and the symptoms score according to the IPSS were determined. The value of $P < 0.05$ was adopted to indicate statistical significance.

RESULTS

Table 1 shows the general characteristics of the population studied. The mean age of the individuals was 59 years, varying from 50 to 75. Of the total group of men evaluated 101 (45.3%) presented mild symptoms, 86 (38.5%) moderate symptoms and 36 (16.1%) were classified as presenting severe symptoms according to the IPSS.

The relationship between the presence or not and the severity of lower urinary tract symptoms and the different volumetric characteristics of the prostate gland show that the TV of the gland were 25.5 ± 10.3 , 25.0 ± 9.3 and 28.9 ± 13.5 grams in men with a mild, moderate and severe IPSS, respectively ($P = 0.15$). The TZV also presented similar values 7.6 ± 6.3 , 7.6 ± 5.8 and 9.6 ± 6.8 grams in the three different groups of men according to the symptoms ($P = 0.22$). The mean TZI was 0.26 ± 0.1 , 0.27 ± 0.1 and 0.30 ± 0.1 in men with mild, moderate and severe symptoms, respectively ($P = 0.33$). However, the QOL scores presented progressively worse values (1.7 ± 1.3 , 3.1 ± 1.4 e 4.4 ± 1.2) as the severity of the lower urinary tract symptoms grew ($P < 0.001$). It was interesting to find

that the mean age of individuals in the different groups with different symptom intensity was similar ($P = 0.95$). These data are shown in Table 2.

The overall correlation using the Pearson method of the TV with the scores observed by the IPSS presented a statistically positive value, although it was low, among them ($r = 0.15$; $P = 0.02$) (Figure 1). The same characteristic may be observed when the TZV of the prostate gland was related to the scores of symptoms obtained ($r = 0.16$; $P = 0.02$) (Figure 2). The correlation between TZI and the symptoms score ($r=0.14$; $P=0.03$) (Figure 3) behaved in a similar manner. However a higher correlation was seen when the quality of life was observed relating to urinary symptoms and symptoms scores ($r = 0.61$; $P < 0.001$) (Figure 4).

DISCUSSION

The use of a symptom questionnaire to assess the patient's urinary symptoms is routinely recommended in most guidelines and the most commonly recommended instrument is the IPSS (14). The LUTS score evaluated by the IPSS can quantify the symptoms caused by HBP but is unable to establish the diagnosis (12).

The results of the present study show that there was no difference in the mean of the TV, TZV and TZI among men with mild, moderate or severe intensity of urinary difficulty.

However, when the overall scores obtained were correlated to the different volumes (TV or TZV) and the TZI by the analysis of the Pearson Coefficient, all of them presented positive, and statistically significant results. However, a more careful analysis shows that in all of the correlations evaluated except QOL, the results, although remaining within the spectrum of statistical significance, presented a weak correlation.

Several attempts have been made for the purpose of establishing a positive relationship between the severity of urinary symptoms of the lower urinary tract, urine

flows and urodynamic evaluations with the volume of the prostate gland in selected and non-selected populations. However, most of the studies have presented inconsistent results.

Purpose results without a significant correlation were obtained in a study developed for the of evaluating the urodynamic findings as related to symptom severity (15) . In a population study with men whose ages ranged from 40 to 79, the Olmsted County Study, a correlation coefficient of 0.18 was found between the severity of the symptoms and the TV of the prostate gland and scores of -0.35 between the severity of the symptoms and the peak flow, and -0.24 when the TV of the prostate was correlated to peak flow (6).

Similarly, in a cross-sectional study of 611 men, Overland et al. (16) observed a small correlation ($r = 0.17$) between the IPSS and the TV of the prostate gland and a negative correlation ($r = -0.27$) between the IPSS and the urinary peak flow.

The majority of clinical studies demonstrated that there is an inconsistent correlation between symptoms score and total prostate volume. One explanation for this lack of correlation are the studies performed by McNeal (10) who demonstrated that prostatic hyperplasia, instead of being a generalized process of the prostate gland is actually a localized phenomenon, limited to the transitional zone and thus, the relationship between TZV or TZI and the urinary symptoms should produce a more consistent relationship.

Based on these morphological aspects described by McNeal(10), Greene et al. (17) described the transitional zone of the prostate measured by transrectal ultrasonography, as presenting a consistent correlation with age and clinical characteristics in individuals who have BPH. On the other hand, in a study developed by Kaplan et al , (18,19), the result observed was the absence of correlation between TV, TZV and the prostate symptoms score evaluated by the IPSS, although a positive and significant correlation ($r = 0.29$; $P < 0.01$) was found between TZI and the score of symptoms. These data are consistent with the data obtained in the present study which,

when more carefully analyzed, actually show a weak association and limited consistency between the variables involved.

The interpretation of these results which show an inconsistent or strong correlation between TV, TZV and TZI and the urinary systems observed in the present study and those described in the literature (6,15,16,19), in studies with different methodological approaches, are most probably related to the multifactorial aspects involved in the origin of the LUTS. Among these, it is important to emphasize the occurrence of progressive changes in the urinary bladder with aging, which take place at the same time as histopathological alterations of the prostate that may contribute to the lower urinary tract symptoms (1,2). These aspects reinforce the previous experiences that show the absence of a direct relationship between the prostate gland volume and the degree of urinary obstruction called "*prostatism sans prostate*" or "*small prostate, big residual*" (10, 21, 22). Explanations for this absence of correlation implied the occurrence of an intrinsic prostate tension, based on the contraction of stromal smooth muscles or extrinsic tension of the capsule on the transitional hyperplastic tissue (20, 21, 22). The distinct degrees of physiological and anatomical changes that occur in response to bladder outlet obstruction, have an important role in the bladder function and urinary symptoms (22).

The main limitation of the present study is the absence of a control group and the concomitant evaluation of urodynamic studies which are in fact very difficult to justify in broad population studies. On the other hand, the strict inclusion and exclusion criteria adopted in the present study, give this study particular credibility.

Concluding, the data obtained in the present study support the data that exist in the literature, which show a weak correlation between the LUTS evaluated by the IPSS and the different volumes of the prostate gland (TV, TZV) and the TZI of the prostate, and, on the other hand, a consistent inverse correlation between the intensity of the urinary symptoms and QoL, supporting the idea of the multifactorial aspects related to the origin of urinary symptoms in men.

Table 1 - Characteristics of the study population

Number of patients	223
Age, mean, variation, years	59.3±6.3 (50-75)
IPSS, mean, variation	11.0±8.0 (0-35)
TV, mean, variation, grams	28±10.5 (10-77)
TZV, mean, variation, grams	7.9±6.2 (1-37)
TZI, mean, variation grams	0.3±0.1 (0.05-0.89)
QOL, mean, variation	2.6±1.7 (0-6)

IPSS: indicates International Prostate Symptoms Score; TV: total volume of the prostate; TZV: transitional zone volume of the prostate; TZI : transitional prostate zone index; QOL: quality of life.

Table 2 - Comparison of several variables among the groups formed by strata of the International Prostate Symptoms Score (IPSS)*

Characteristic	Level of symptoms in the IPSS			P
	Mild n = 101 (X±SD)	Moderate n = 86 (X±SD)	Severe n = 36 (X±SD)	
Age, years	59.3 ± 6.1	59.2 ± 6.5	59.6 ± 6.6	0.95
TV, g	25.5 ± 10.3	25.0 ± 9.3	28.9 ± 13.5	0.15
TZV, g	7.6 ± 6.3	7.6 ± 5.8	9.6 ± 6.8	0.22
TZI	0.26 ± 0.13	0.27 ± 0.14	0.30 ± 0.11	0.33
QOL	1.7 ± 1.3a	3.1 ± 1.4b	4.4 ± 1.2c	<0.001

IPSS: indicates International Prostate Symptoms Score; TV: Total volume of the prostate; TZV : transitional zone volume of the prostate; TZI: transitional prostate zone index; QOL: quality of life.

Significance determined by the Analysis of Variance of one path (ANOVA), followed by the Bonferroni test. P<0.05.

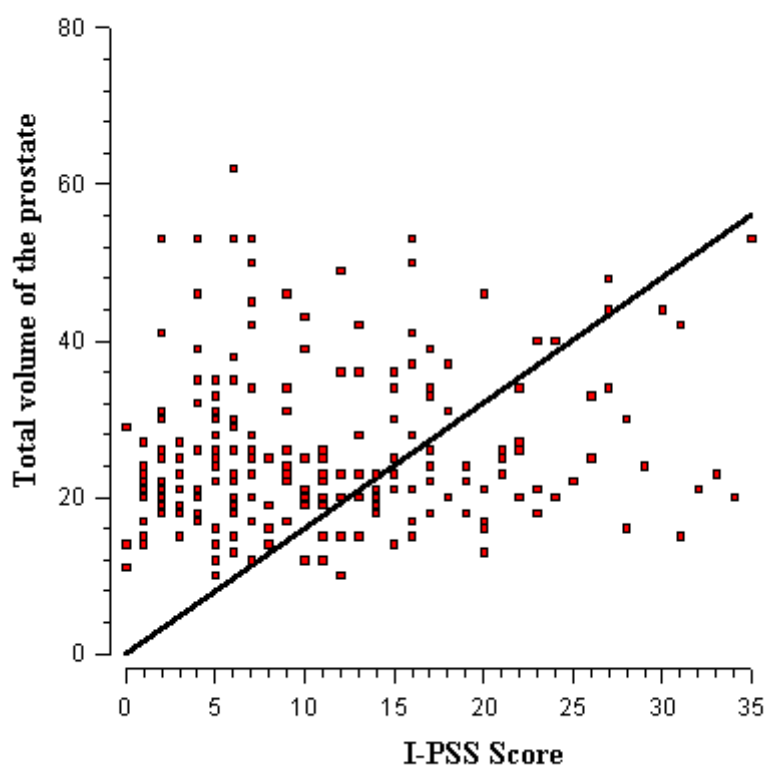


Figure 1 - Pearson correlation coefficient between the total volume of the prostate (TV) and the International Prostate Symptoms Score (IPSS) ($r= 0.15$; $P= 0.02$)

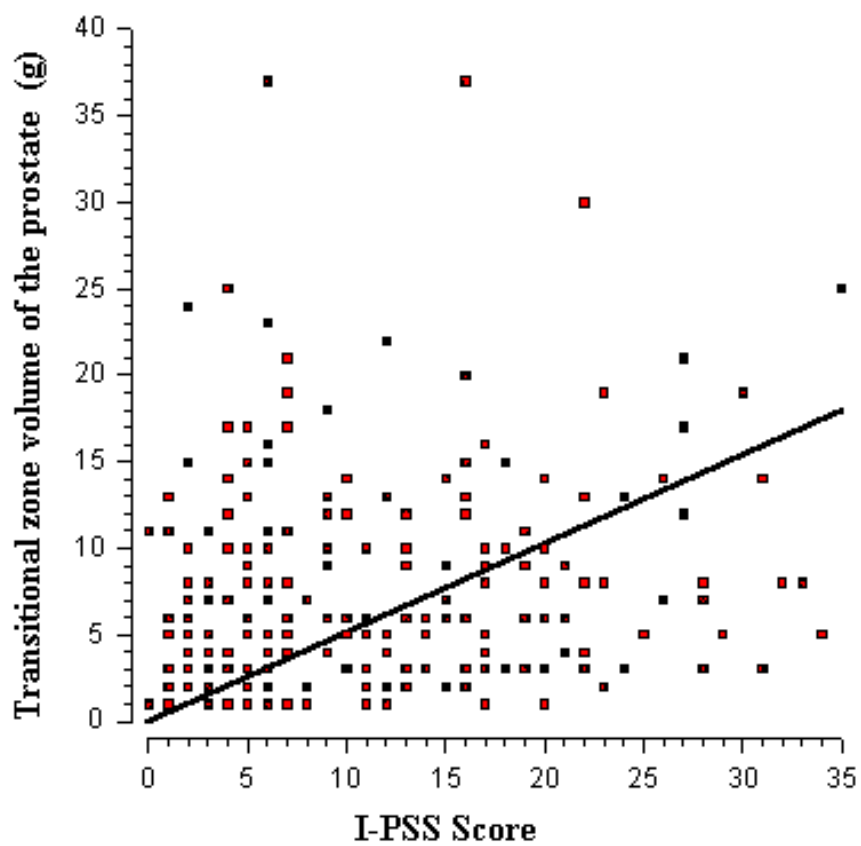


Figure 2 - Pearson correlation coefficient between the transitional zone volume (TZV) and the International Prostate Symptoms Score (IPSS) ($r= 0.16$; $p=0.02$)

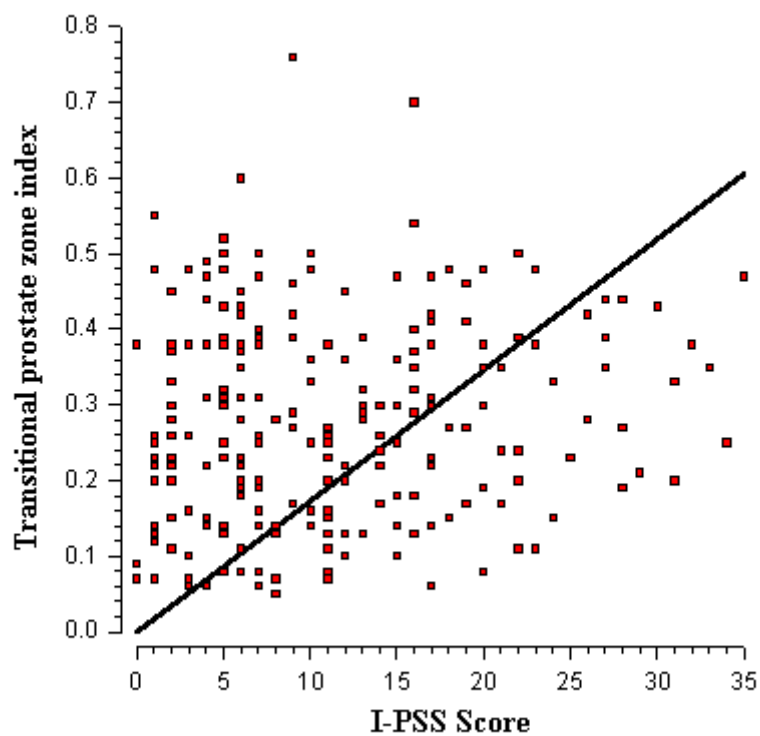


Figure 3 - Pearson correlation coefficient between the transitional prostate zone index (TZI) and the International Prostate Symptoms Score (IPSS) ($r= 0.14$; $p=0.03$)

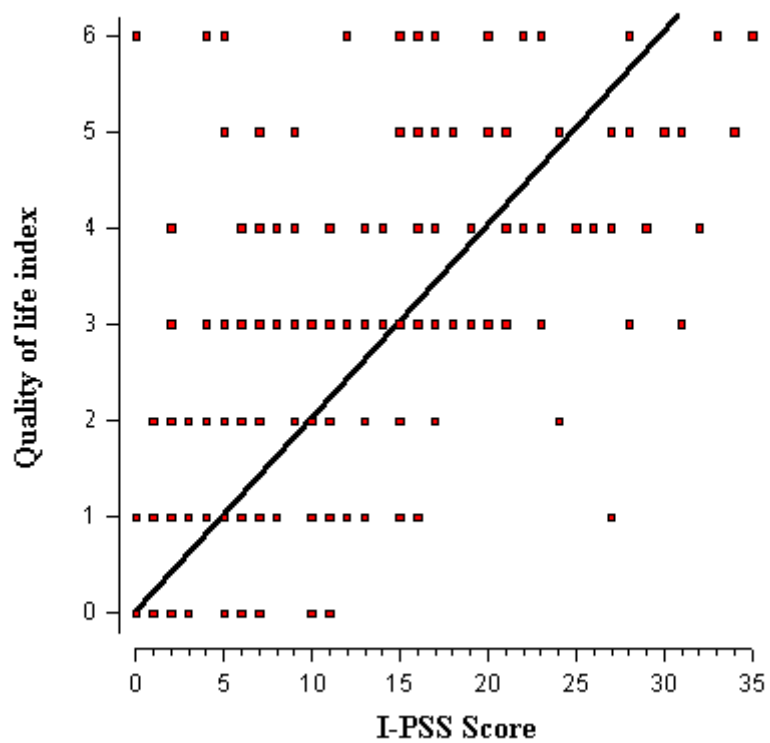


Figure 4 – Pearson correlation coefficient between the quality of life (QOL) index and the International Prostate Symptoms Score (IPSS) ($r=0.61$; $p<0.001$)

REFERENCES

1. Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995 May;22(2): 285-90.
2. Issacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; 2:33-50.
3. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1990;17(3): 241-6.
4. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology.* 2000 Nov 1; 56 (5 suppl 1):3-6.
5. O'Leary MP. LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men?. *Urology* 2000; 56(5 A):7-11.
6. Girmam CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, Oesterling JE, Chute CG, Panser LA , Lieber MM. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. *J Urol* 1995;153:1510-15.
7. Osterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993 Aug 18; 270(7): 860-4.
8. Bosch JL, Kranse HR, Van Mastrigt R, Schröder FH. Reasons for the weak correlation between prostate volume and urethral resistance parameters in patients with prostatism. *J Urol.* 1995 Mar; 153(3 pt 1): 689-93.
9. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1): 351-8.
10. McNeal JE. The prostate gland: morphology and pathobiology. *Monogr Urol* 1988; 9: 36-41.

11. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett ATK. Measurement Committee of American Urological Association: The American Urological Association symptom index for benign prostate hyperplasia. *J Urol*. 1992 Nov; 148(5):1549-57.
12. International Consensus Committee 1993: Recommendations of the International Consensus Committee 1993, In: Cockett ATK, Khoury S, Aso Y et al., (Eds): proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostate Hyperplasia (BPH). Jersey, Channel Islands, Scientific Communication International, 1993, p. 556-64.
13. Sukov RJ, Scardino PT, Sample WF, Winter J, Confer DJ. Computed tomography and transabdominal ultrasound in the evaluation of the prostate. *J Comput Assist Tomogr*. 1977;1(3):281-9.
14. Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, Andriole G, Boyle P, De La Rosette J, Perrin P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative international overview. *Urology* 2001; 58:642-50.
15. Chute CG, Guess HA, Panser LA, Johnson CL, Jacobsen SJ, Oesterling JE, Lieber MM. The non-relationship of urinary symptoms prostate volume and uroflow in a population based sample of men. *J Urol* 1993; 149:356.
16. Overland GB, Vatten L, Rhodes T, De Muro C, Jaconbsen G, Vada K, Angelsen A, et al. Lower urinary tract symptom prostate volume and uroflow in Norwegian community men. *Eur Urol* 2001;39(1):36-41.
17. Greene DR, Egawa S, Hellerstein DK, Scardino PT. Sonographic measurements of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1990 Oct;36(4):293-9.
18. Kaplan AS, Te AE, Pressler LB, Olsson CA. Transition zone index as a method of assessing benign prostatic hyperplasia: correlation with symptoms, urine flow and detrusor pressure. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1764-9.

19. Kaplan AS, Reis RB, Staimen VB, Te AE. Is the ratio of transition zone to total prostate volume in their Caucasian Africa-American men than in their Caucasian or hispanic counterparts? *Br J Urol* 1998; 82(6):804-7.
20. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol*. 1976 Aug;48(4):255-63.
21. Hutch JA, Rambo ON Jr. A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and the urinary sphincter system. *J Urol*. 1970 Sep;104(3):443-52.
22. Grayhack JT, McVary KT, Kozlowski JM. Benign prostatic hyperplasia. In: Gllenwater J, Grayhack JT, Howards S eds. *Adult and pediatric urology*. St Louis, Mosby, vol. 2, 2002. p.1401-70.

7 ARTIGO EM PORTUGUÊS

**CORRELAÇÃO ENTRE O VOLUME TOTAL, VOLUME DA ZONA DE
TRANSIÇÃO DA PRÓSTATA, ÍNDICE DA ZONA DE TRANSIÇÃO DA
PRÓSTATA COM OS SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO BAIXO**

Correlação entre o volume total, volume da zona de transição da próstata, índice da zona de transição da próstata com os sintomas do trato urinário baixo

Mario Franciosi, M.D (1)

Walter José Koff, M.D (2)

Trabalho realizado no Departamento de Urologia da Universidade de Passo Fundo (UPF/RS), Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (UFRGS), Brasil.

(1) Professor Adjunto de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF/RS), Hospital Universitário São Vicente de Paulo;

(2) Professor Titular e chefe do Serviço de Urologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Endereço para correspondência:

Mario Franciosi
Faculdade de Medicina – Universidade de Passo Fundo
Rua Teixeira Soares, 817
99010-080 - Passo Fundo - RS
Brasil
mariofranciosi@annex.com.br

RESUMO

Objetivos: Os estudos disponíveis atualmente demonstram dados controversos entre os sintomas do trato urinário inferior e o volume da glândula prostática. O objetivo do presente estudo é estudar a relação entre os escores dos sintomas urinários do trato urinário inferior, avaliados pelo Índice Internacional de Sintomas Prostaticos (IPSS), com o volume total (VT), volume da zona de transição (VZT) da próstata e o índice da zona de transição da próstata (IZT).

Material e Métodos: De um total de duzentos e vinte três homens com idade média de 59.3 anos (variando entre 50 e 75), foram obtidos os escores de sintomas urinários do trato urinário inferior, medidos pelo IPSS, e ultra-sonografias transretais para avaliação do VT e VZT. Além disso, o IZT foi determinado em todos os casos através da taxa entre o VZT e o VT da próstata. A relação entre o VT, VZT e o IZT com os dados obtidos pelo escore de sintomas foi determinada estatisticamente.

Resultados: O VT da próstata foi de 25.5 ± 10.3 , 25.0 ± 9.3 e de 28.9 ± 13.5 g nos indivíduos com sintomas leve, moderado e severo, respectivamente ($P = 0.15$). De maneira similar, não houve diferença significativa quando o VZT (7.6 ± 6.3 , 7.6 ± 5.8 e 9.6 ± 6.8 g, respectivamente; $P = 0.22$) e o IZT (0.26 ± 0.1 , 0.27 ± 0.1 e 0.30 ± 0.1 , respectivamente; $P = 0.33$) foram comparados nos grupos de homens com sintomas leves, moderados e severos de dificuldade miccional. Entretanto, os escores da QoL apresentaram valores progressivamente piores (1.7 ± 1.3 , 3.1 ± 1.4 e 4.4 ± 1.2) à medida que aumentava a severidade dos sintomas do trato urinário baixo ($P < 0.001$). O coeficiente de correlação de Pearson entre os VT ($r = 0.15$; $P = 0.02$), VZT ($r = 0.16$; $P = 0.02$) e o IZT ($r = 0.14$; $P = 0.03$) com os escores dos sintomas prostaticos demonstrou valores fracos, embora positivos e estatisticamente significativos. A correlação mais forte foi observada quando se analisou a qualidade de vida relacionada aos sintomas urinários e os escores dos sintomas ($r = 0.61$; $p < 0.001$).

Conclusões: Uma correlação fraca entre o escore de sintomas do trato urinário inferior avaliados pelo IPSS, os diferentes volumes da glândula prostática (VT, VZT) e o IZT da próstata foi encontrada. Por outro lado, houve uma consistente correlação inversa entre a intensidade dos sintomas urinários e a QoI, suportando a idéia dos aspectos multifatoriais relacionados à gênese da sintomatologia miccional no homem.

Palavras - chaves: Hiperplasia prostática benigna, Índice Internacional de Sintomas Prostáticos, Volume prostático, Volume da zona de transição da próstata.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento efetivo nas intervenções da hiperplasia prostática benigna e a avaliação do seu impacto na doença devem começar com o entendimento da história natural da HPB (1, 2, 3, 4). Esta determinação é necessária para se estabelecer uma variedade de testes normais e instrumentos de pesquisa utilizados no diagnóstico e manejo (4).

A severidade dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) é um fator importante para determinar a necessidade de intervenção nos pacientes com HPB (5).

Urologistas e pesquisadores à campo podem focar nos parâmetros da doença, tais como medida de fluxo e tamanho da próstata, mas, na perspectiva do paciente, os sintomas são o motivo para procura de tratamento (5). Os instrumentos para avaliar os sintomas e assegurar o impacto e efeito na interferência da qualidade de vida (QOL) foram desenvolvidos e validados (5).

Por outro lado, estudos de comunidades (6, 7) mostraram que a prevalência do volume da próstata, sintomas de moderados a severos, bem como fluxo urinário não mostraram uma relação direta e consistente. Além disso, estudos longitudinais (8, 9) não encontraram valores estatísticos significantes entre volume total da próstata, severidade dos sintomas e pico de fluxo urinário, sugerindo que o volume total da próstata não é um

bom preditor das manifestações clínicas da HPB. Essa falta de correlação entre o volume total da próstata e as manifestações clínicas pode ser explicada, em parte, pelo fato de a patogênese da hiperplasia da próstata ser um fenômeno principalmente relacionado à zona de transição do que ao volume total da glândula, conforme demonstrado por McNeal (10).

Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é avaliar a relação entre o volume total, bem como o volume da zona de transição e o índice da zona de transição da próstata com o LUTS.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário São Vicente de Paulo (UPF). Em um estudo transversal (cross-sectional), 223 homens consecutivos atendidos em um ambulatório de urologia geral no período de março de 1999 a dezembro de 2000, com idade igual ou superior a cinquenta anos, foram incluídos na presente avaliação.

Foram excluídos da presente avaliação homens que, após a explicação do objetivo do estudo, manifestaram não desejar participar ou aqueles com sérios problemas de ordem mental, tais como demência, esquizofrenia ou retardo mental, assim como homens que, por qualquer dificuldade física ou mental, não pudessem responder ao questionário. Também não foram incluídos os pacientes com as seguintes doenças relacionadas ao aparelho genito-urinário: doença uretral (estenoses, divertículos ou com cirurgia prévia), doença vesical (litíase, tumores ou com cirurgia prévia para HPB), bexiga neurogênica, seja por acidente vascular cerebral, seja por traumatismo raquimedular, neuropatia diabética ou doença de Parkinson; pacientes submetidos a radioterapia pélvica, portadores de câncer de próstata, ou PSA (antígeno prostático específico) com níveis acima de 10 ng/ml; portadores de hidronefrose e ou evidência de infecção urinária,

ou que haviam procurado o serviço por apresentarem retenção urinária aguda. Outras exclusões incluíram pacientes expostos ao uso de medicações com sabida interferência sobre o funcionamento do trato urinário inferior, tais como medicações adrenérgicas α -agonista ou α -bloqueadoras, anticolinérgicos, colinérgicos, diuréticos, anti-hipertensivo, assim como medicações que interferem no metabolismo dos andrógenos.

Foram métodos padronizados no presente estudo a obtenção de uma história médica completa e exame físico, uroculturas e o Prostate Specific Antigen (PSA). Os indivíduos foram também convidados a responder, de forma individualizada e espontânea ao questionário do Índice Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) desenvolvido pela Associação Americana de Urologia, que mede os sintomas relacionados à dificuldade miccional, bem como a severidade dos mesmos (11). A fim de padronizar as informações aos pacientes, uma folha de rosto foi adicionada ao questionário IPSS, o qual continha breves instruções sobre o seu preenchimento. Neste instrumento, a cada resposta foi atribuído um escore que variou de 0 a 5 pontos, sendo os valores maiores indicativos de sintomas mais severos. Dessa forma, a soma dos escores do questionário pode variar de 0 a 35 pontos. Os indivíduos foram classificados em distintas categorias de acordo com a severidade dos sintomas: leves (escore entre 0 - 7 pontos), moderados (8 -19 pontos) e severos (20 - 35 pontos).

Incluiu-se, ainda, no questionário uma questão relacionada a qualidade de vida (QoL) em função da condição urinária, conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (12), sendo as respostas classificadas quando a condição significava um estado ótimo, muito bom, satisfeito, mais ou menos, insatisfeito, mal, péssimo. Foi atribuído um valor numérico de 0 a 6 pontos, respectivamente.

Também, de todos os indivíduos foram obtidas ultra-sonografias transretais, realizadas com um mesmo aparelho (Toshiba[®], Modelo Tosbee 240) e com um probe transretal padronizado (Probe biplanar Modelo PVL 625 RT de 7 mHz). Os exames foram realizados pelo mesmo profissional e de forma padronizada, o que incluía a posição do indivíduo em decúbito lateral esquerdo, com a perna esquerda estendida e a direita

fletida sobre a coxa, e com um mínimo 150 ml de urina na bexiga. Todas as medidas da glândula prostática incluíram a determinação dos diâmetros laterolateral (T), craniocaudal (L), ântero-posterior (AP) da glândula prostática como um todo. A zona de transição foi individualizada e os diferentes diâmetros, determinados (T, L, AP) de forma a permitir o cálculo do volume da mesma. Com essas medidas, o volume total (VT) e o volume da zona de transição (VZT) da glândula prostática foram determinados. O índice da zona de transição (IZT) foi calculado como sendo a taxa entre o VZT/VT da próstata (13).

Os dados referentes aos diferentes volumes (VT, VZT) e o IZT da glândula prostática com a severidade dos sintomas avaliados pelo IPSS foram analisados estatisticamente utilizando-se a Análise de Variância (ANOVA), seguida pelo teste de Bonferroni. Além disso, o coeficiente de Pearson entre os diferentes volumes (VT, VZT) e o escore de sintomas pelo IPSS foram determinados. O valor do $P < 0.05$ foi adotado para indicar significância estatística.

RESULTADOS

Na Tabela 1 estão representadas as características gerais da população em estudo. A idade média dos indivíduos foi de 59 anos de idade, variando entre 50 e 75 anos. Do grupo total de homens avaliados, 101 (45.3%) apresentavam sintomas leves; 86 (38.5%), sintomas moderados e 36 (16.1%) foram classificados como apresentando sintomas severos de acordo com o IPSS.

A relação entre a presença ou não e a severidade dos sintomas urinários do trato inferior e as diferentes características volumétricas da glândula prostática demonstrou que o VT da glândula foi de 25.5 ± 10.3 , 25.0 ± 9.3 e 28.9 ± 13.5 gramas em homens com IPSS leve, moderado e severo, respectivamente ($P = 0.15$). O VZT, igualmente, apresentou valores semelhantes (7.6 ± 6.3 , 7.6 ± 5.8 e 9.6 ± 6.8 gramas) nos três diferentes grupos de homens, de acordo com os sintomas ($P = 0.22$). O IZT médio foi de

0.26 ± 0.1 , 0.27 ± 0.1 e 0.30 ± 0.1 nos homens com sintomas leves, moderados e severos, respectivamente ($P = 0.33$). Entretanto, os escores da QoL apresentaram valores progressivamente piores (1.7 ± 1.3 , 3.1 ± 1.4 e 4.4 ± 1.2) à medida que a severidade dos sintomas do trato urinário inferior aumentou ($P < 0.001$). É interessante observar que a idade média dos indivíduos nos diferentes grupos de diferente intensidade sintomática foi semelhante ($P = 0.95$). Esses dados estão expressos na Tabela 2.

A correlação global pelo método de Pearson dos VT com os escores observados pelo IPSS apresentou um valor estatisticamente positivo, embora fraco, entre os mesmos ($r = 0.15$; $P = 0.02$) (Figura 1). A mesma característica pôde ser observada quando o VZT da glândula prostática foi relacionado com os escores de sintomas obtidos ($r = 0.16$; $P = 0.02$) (Figura 2). Também de maneira similar se comportou a correlação entre o IZT e o escore de sintomas ($r = 0.14$; $P = 0.03$) (Figura 3). Entretanto, uma correlação mais forte foi observada quando se analisou a qualidade de vida relacionada aos sintomas urinários e os escores dos sintomas ($r = 0.61$; $P < 0.001$) (Figura 4).

DISCUSSÃO

O uso do questionário de sintomas para avaliar os sintomas urinário dos pacientes é rotineiramente recomendado como guia e o instrumento mais comumente utilizado é o IPSS. O escore do LUTS é avaliado pelo IPSS (14), sendo capaz de quantificar os sintomas causados pela HPB, mas incapaz de estabelecer o diagnóstico (12).

Os resultados do presente estudo demonstraram que a média dos VT, VZT e o IZT não foi distinta entre os homens com sintomas de dificuldade miccional de intensidades leve, moderada ou severa.

Já, quando os escores globais obtidos foram correlacionados com os diferentes volumes (VT ou VZT) e o IZT pela análise do Coeficiente de Pearson, todos apresentaram resultados positivos e estatisticamente significativos. Entretanto, uma análise mais cuidadosa mostra que em todas as correlações avaliadas, excetuando-se a da QoL, os resultados, embora dentro do espectro de significância estatística, apresentaram uma correlação fraca.

Várias tentativas têm sido feitas com o intuito de estabelecer uma relação positiva entre a severidade dos sintomas urinários do trato urinário inferior, fluxos urinários, avaliações urodinâmicas com o volume da glândula prostática em populações selecionadas e não selecionadas. No entanto, a maioria dos estudos tem demonstrado resultados inconsistentes.

Resultados sem uma correlação significativa foram obtidos em um estudo, desenvolvido com o objetivo de avaliar os achados urodinâmicos relacionados com a severidade dos sintomas (15). Em um estudo populacional com homens cujas idades estavam entre 40-79 anos, Olmsted County Study, um coeficiente de correlação de 0.18 foi encontrado entre a severidade dos sintomas e o VT da glândula prostática; os escores -0.35 entre a severidade dos sintomas e o pico de fluxo e de -0.24, quando o VT da próstata foi correlacionado com o pico de fluxo (6).

Overland et al. (16), de maneira semelhante, em estudo transversal (cross-sectional) incluindo 611 homens, observaram uma modesta correlação ($r = 0.17$) entre o IPSS e o VT da glândula prostática e uma correlação negativa ($r = -0.27$) entre o IPSS e o pico de fluxo urinário.

Os estudos clínicos demonstram uma correlação não consistente com os sintomas associados aos estudos morfológicos de McNeal (10), o qual verificou que a hiperplasia da próstata, ao invés de ser um processo generalizado da glândula prostática, na realidade, é um fenômeno localizado e restrito à zona de transição. Dessa maneira, a relação entre o VZT ou do IZT com os sintomas urinários deveria produzir uma relação mais consistente.

Baseados nesse aspectos morfológicos descritos por McNeal (10), Greene et al. (17) descreveram que a zona de transição da próstata medida pela ultra-sonografia transretal apresentava uma consistente correlação com a idade e com características clínicas em indivíduos portadores de HBP. Por outro lado, em um estudo desenvolvido por Kaplan et al. (18,19), ausência de correlação entre o VT, VZT e o escore de sintomas prostáticos avaliados pelo IPSS foi observada, embora uma correlação positiva e significativa ($r = 0.29$; $P < 0.01$) entre o IZT e o escore de sintomas tenha sido encontrada. Esses dados são consistentes com os dados obtidos no presente estudo, os quais, quando analisados de forma mais cuidadosa, demonstram uma associação fraca e de consistência limitada entre as variáveis em questão.

Os resultados do presente estudo, que demonstram uma correlação não consistente ou forte entre o VT, VZT e o IZT com os sintomas urinários, comparados com aqueles descritos na literatura (6,15,16,19), em estudos com diferentes abordagens metodológicas, muito provavelmente estão relacionados aos aspectos multifatoriais envolvidos na gênese dos sintomas do trato urinário inferior. Entre esses é importante salientar a ocorrência de alterações progressivas na bexiga urinária com o envelhecimento, os quais se processam concomitantemente às alterações histopatológicas da próstata, que podem contribuir para os sintomas do trato urinário

inferior (1,2). Esses aspectos reforçam as experiências prévias, que demonstram a ausência de uma relação direta entre o volume da glândula prostática e o grau de obstrução urinária, denominada "*prostatism sans prostate*" ou "*small prostate, big residual*" (20,21,22). Explicações para essa ausência de correlação implicaram a ocorrência de uma tensão prostática intrínseca a partir da contração da musculatura lisa estromal ou tensão extrínseca da cápsula sobre o tecido hiperplásico transicional (20,21,22). Os graus distintos de alterações fisiológicas e anatômicas que ocorrem em resposta à obstrução urinária vesical exercem um importante papel na função vesical e nos sintomas urinários (22).

A principal limitação do presente estudo é a ausência de um grupo de controle e a avaliação concomitante de estudos urodinâmicos, que efetivamente são muito difíceis de ser justificados em estudos populacionais amplos. Por outro lado, os rígidos critérios de inclusão e exclusão adotados no presente estudo imprimem-lhe uma credibilidade particular.

Concluindo, os dados obtidos no presente estudo suportam os dados existentes na literatura, que demonstram uma correlação fraca entre o escore de sintomas do trato urinário inferior avaliados pelo IPSS e os diferentes volumes da glândula prostática (VT, VZT) e o IZT da próstata; por outro lado, evidenciam uma consistente correlação inversa entre a intensidade dos sintomas urinários e a QoI, suportando a idéia dos aspectos multifatoriais relacionados à gênese da sintomatologia miccional no homem.

Tabela 1 - Características da população em estudo

Número de pacientes	223
Idade, média, variação, anos	59.3±6.3(50-75)
IPSS, média, variação	11.0±8.0 (0-35)
VT, média, variação ,gramas	28±10.5(10-77)
VZT, média, variação gramas	7.9±6.2 (1-37)
IZT, média, variação gramas	0.3±0.1 (0.05-0.89)
QoL, média, variação	2.6±1.7 (0-6)

IPSS: indica Índice Internacional de Sintomas Prostáticos; VT: volume total da próstata; VZT: volume da zona de transição da próstata; IZT: índice da zona de transição; QoL: qualidade de vida.

Tabela 2 - Comparação de diversas variáveis entre os grupos formados por estratos do Índice Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS)*

Característica	Nível de sintomatologia no IPSS			P
	Leve n = 101 (X±SD)	Moderado n = 86 (X±SD)	Severo n = 36 (X±SD)	
Idade, anos	59.3 ± 6.1	59.2 ± 6.5	59.6 ± 6.6	0.95
VT, g	25.5 ± 10.3	25.0 ± 9.3	28.9 ± 13.5	0.15
VZT, g	7.6 ± 6.3	7.6 ± 5.8	9.6 ± 6.8	0.22
IZT	0.26 ± 0.13	0.27 ± 0.14	0.30 ± 0.11	0.33
QoL	1.7 ± 1.3a	3.1 ± 1.4b	4.4 ± 1.2c	<0.001

IPSS: indica Índice Internacional de Sintomas Prostáticos; VT: volume total da próstata; VZT: volume da zona de transição da próstata; IZT: índice da zona de transição; QoL: qualidade de vida.

Significância determinada pela Análise de Variância de uma via (ANOVA)seguido pelo teste de Bonferroni. P<0.05.

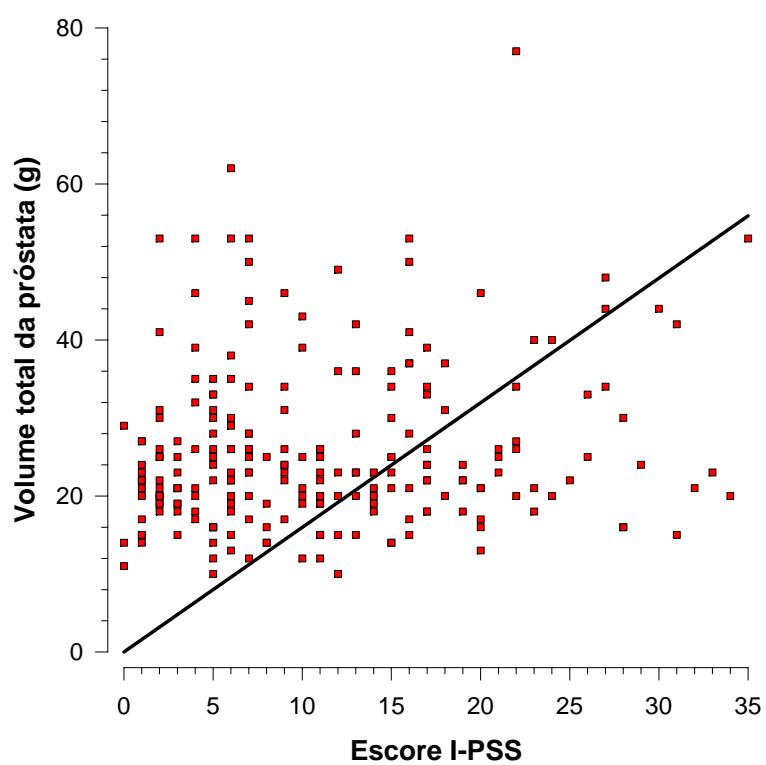


Figura 1 - Coeficiente de correlação de Pearson entre o volume total da próstata (VT) e Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) ($r= 0.15$; $P= 0.02$)

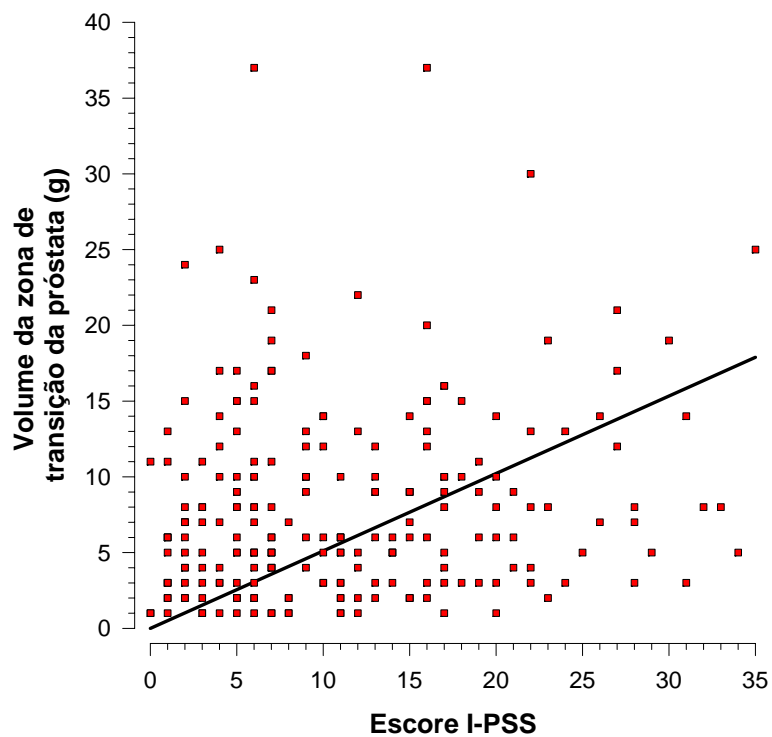


Figura 2 - Coeficiente de correlação de Pearson entre o volume da zona de transição (VZT) e Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) ($r= 0.16$; $p=0.02$)

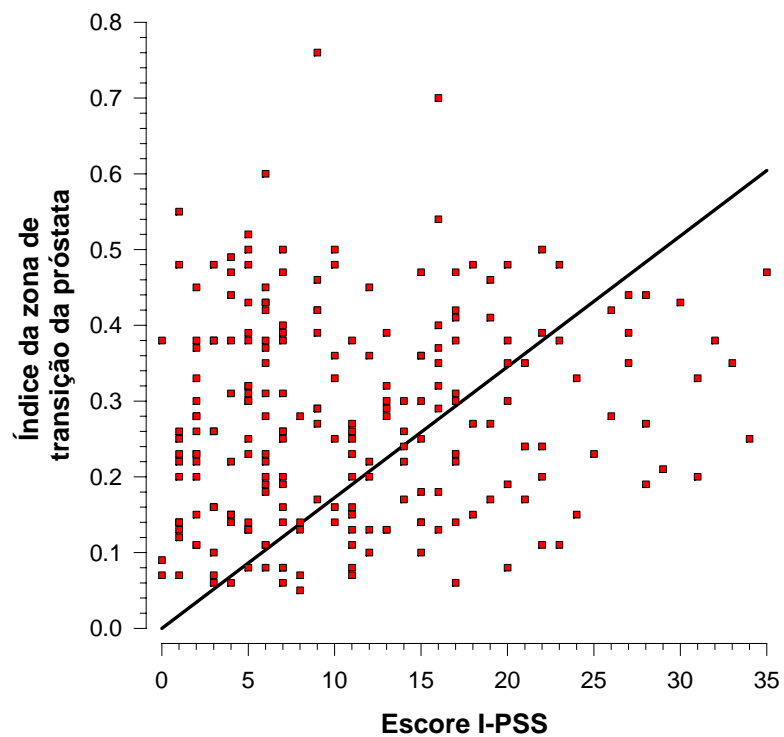


Figura 3 - Coeficiente de correlação de Pearson entre o índice da zona de transição da próstata (IZT) e o Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) ($r= 0.14$; $p=0.03$)

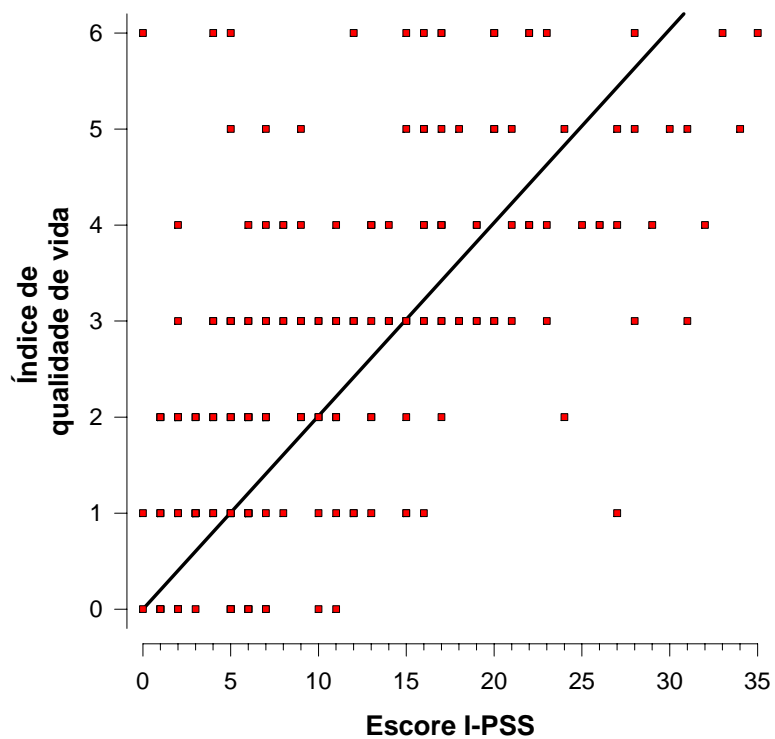


Figura 4 - Coeficiente de correlação de Pearson entre o índice de qualidade de vida (QoL) e o Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) ($r=0.61$; $p<0.001$)

REFERÊNCIAS

1. Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995 May;22(2): 285-90.
2. Issacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; 2:33-50.
3. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1990;17(3): 241-6.
4. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology.* 2000 Nov 1; 56 (5 suppl 1):3-6.
5. O'Leary MP. LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men?. *Urology* 2000; 56(5 A):7-11.
6. Girmam CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, Oesterling JE, Chute CG, Panser LA, Lieber MM. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. *J Urol* 1995;153:1510-15.
7. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girmam CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993 Aug 18; 270(7): 860-4.
8. Bosch JL, Kranse HR, Van Mastrigt R, Schröder FH. Reasons for the weak correlation between prostate volume and urethral resistance parameters in patients with prostatism. *J Urol.* 1995 Mar; 153(3 pt 1): 689-93.
9. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1): 351-8.
10. McNeal JE. The prostate gland: morphology and pathobiology. *Monogr Urol* 1988; 9: 36-41.

11. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett ATK. Measurement Committee of American Urological Association: The American Urological Association symptom index for benign prostate hyperplasia. *J Urol*. 1992 Nov; 148(5):1549-57.
12. International Consensus Committee 1993: Recommendations of the International Consensus Committee 1993, In: Cockett ATK, Khoury S, Aso Y et al., (Eds): proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostate Hyperplasia (BPH). Jersey, Channel Islands, Scientific Communication International, 1993, p. 556-64.
13. Sukov RJ, Scardino PT, Sample WF, Winter J, Confer DJ. Computed tomography and transabdominal ultrasound in the evaluation of the prostate. *J Comput Assist Tomogr*. 1977;1(3):281-9.
14. Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, Andriole G, Boyle P, De La Rosette J, Perrin P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative international overview. *Urology* 2001; 58:642-50.
15. Chute CG, Guess HA, Panser LA, Johnson CL, Jacobsen SJ, Oesterling JE, Lieber MM. The non-relationship of urinary symptoms prostate volume and uroflow in a population based sample of men. *J Urol* 1993; 149:356.
16. Overland GB, Vatten L, Rhodes T, De Muro C, Jaconbsen G, Vada K, Angelsen A, et al. Lower urinary tract symptom prostate volume and uroflow in Norwegian community men. *Eur Urol* 2001;39(1):36-41.
17. Greene DR, Egawa S, Hellerstein DK, Scardino PT. Sonographic measurements of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1990 Oct;36(4):293-9.
18. Kaplan AS, Te AE, Pressler LB, Olsson CA. Transition zone index as a method of assessing benign prostatic hyperplasia: correlation with symptoms, urine flow and detrusor pressure. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1764-9.

19. Kaplan AS, Reis RB, Staimen VB, Te AE. Is the ratio of transition zone to total prostate volume in their Caucasian Africa-American men than in their Caucasian or hispanic counterparts? *Br J Urol* 1998; 82(6):804-7.
20. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol*. 1976 Aug;48(4):255-63.
21. Hutch JA, Rambo ON Jr. A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and the urinary sphincter system. *J Urol*. 1970 Sep;104(3):443-52.
22. Grayhack JT, McVary KT, Kozlowski JM. Benign prostatic hyperplasia. In: Gllenwater J, Grayhack JT, Howards S eds. *Adult and pediatric urology*. St Louis, Mosby, vol. 2, 2002. p.1401-70.

8 ANEXOS

Anexo A - Aspectos Éticos e Termo de Consentimento Informado

Eu,....., aceito em participa do trabalho científico sobre avaliação do questionário dos sintomas da próstata, e me submeterei a coleta de sangue para exames laboratoriais, exames transretal (Toque e Ultra som).

Todos os procedimentos me foram explicados pelos pesquisadores e /ou equipe. Permito, outrossim, que os dados coletados sejam publicados e usados para fins científicos

Assinatura

Documento de identidade número:.....

Anexo B – Instrumento de coleta de dados - questionário e I-PSS

Quadro I - QUESTIONÁRIO: I-PSS (ÍNDICE DOS SINTOMAS PROSTÁTICOS)

Em caso de pacientes analfabetos, deficientes visuais, será permitido o auxílio de um familiar ou acompanhante.

Este questionário foi idealizado com a finalidade de avaliar os seus sintomas urinários, isto é, saber o quanto eles lhe incomodam e o quanto eles repercutem em sua vida. Ele é composto por sete questões específicas sobre sintomas urinários e por uma questão relacionada á qualidade de vida em função destes sintomas.

- leia com atenção as questões
- avalie cada pergunta tomando por base uma média de como você se comportou ao urinar durante as últimas quatro semanas
- não há respostas certas ou erradas
- assinale somente uma resposta entre as opções (a que mais se aproxima do que realmente acontece com você)
- normalmente, o primeiro pensamento é o melhor

Para exemplificar o modelo deste questionário, responda às três questões seguintes. Elas nada têm a ver com seus sintomas urinários, mas servem como exemplo de como utilizar a escala de respostas.

	Nenhuma vez	Menos de 1 vez em cada 5	Menos que a metade das vezes	Cerca de metade das vezes	Mais que a metade das vezes	Quase sempre
No último mês, quantas vezes, em média, você comeu salada no almoço						
No último mês, quantas vezes, em média, você perdeu o sono durante a noite?						
No último mês, quantas vezes, em média, você visitou parentes ao sair para passear?						

Quadro 2 - Escore Internacional de Sintomas Prostáticos

	Nenhuma Vez	Menos de 1 vez em cada 5	Menos que a metade das vezes	Cerca de metade das vezes	Mais que a metade das vezes	Quase sempre
1 – No último mês, quantas vezes, em média, você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga, depois de terminar de urinar ?	0	1	2	3	4	5
2- No último mês, quantas vezes, em média, você teve que urinar de novo menos de 2 horas depois de terminar de urinar ?	0	1	2	3	4	5
3 – No último mês, quantas vezes, em média, você notou que parava e recomeçava várias vezes quando urinava ?	0	1	2	3	4	5
4 - No último mês, quantas vezes, em média, você notou que foi difícil conter a vontade de urinar ?	0	1	2	3	4	5
5 - No último mês, quantas vezes, em média, você notou que o jato urinário estava fraco ?	0	1	2	3	4	5
6- No último mês, quantas vezes, em média, você teve que fazer força para começar a urinar ?	0	1	2	3	4	5
	Nenhuma vez	1 vez	2 vezes	3 vezes	4 vezes	5 vezes ou mais
7 – No último mês, quantas vezes, em média, você teve que se levantar em cada noite para urinar ?	0	1	2	3	4	5

Se você tivesse que passar o resto da vida urinando como está agora, como é que você se sentiria ?	Ótimo	Muito bem	Satisfeito	Mais ou menos	Insatisfeito	Mal	Péssimo
	0	1	2	3	4	5	6

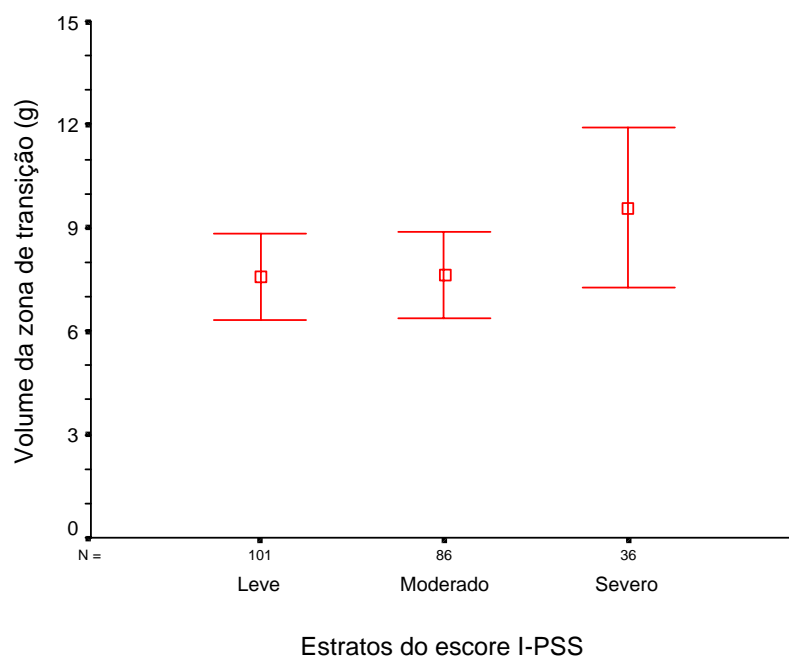


Figura B.1 – Correlação entre volume da zona transição e estratificação do escore de sintomas prostáticos

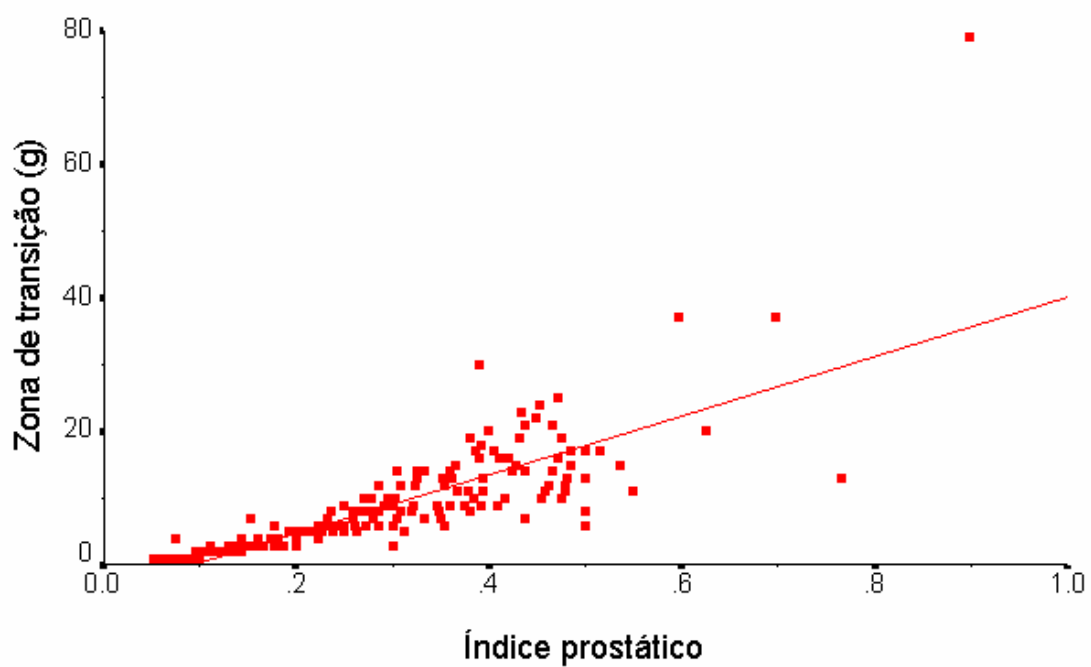


Figura B.2 - Correlação entre o volume da zona de transição e o índice da zona de transição ($r = 0.83$; $p < 0.001$)

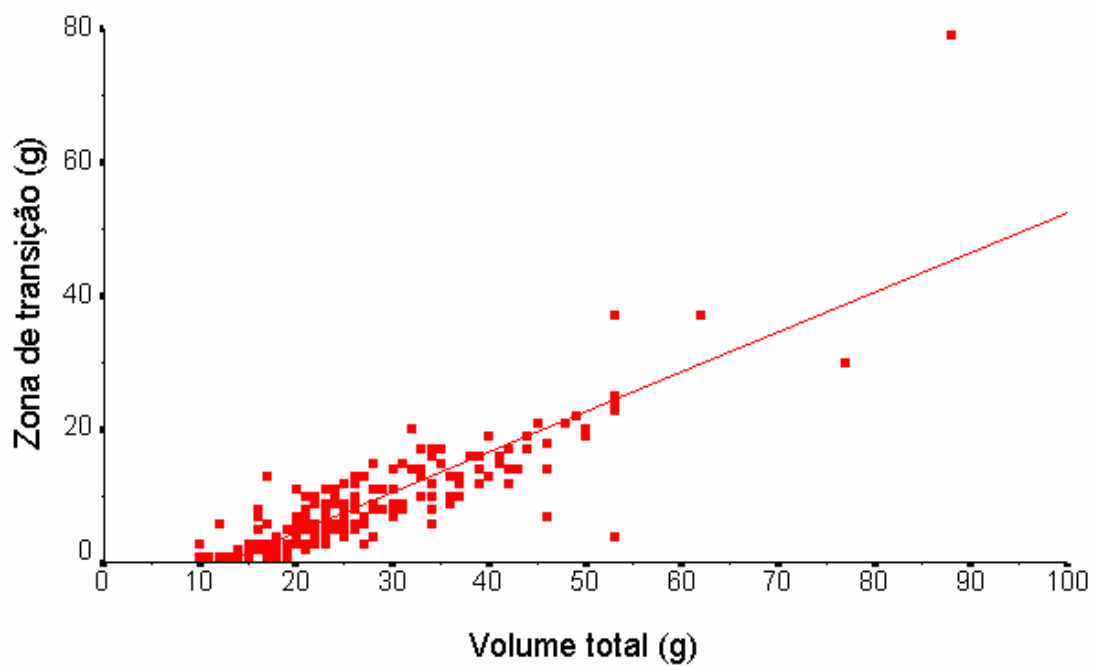


Figura B.3 - Correlação entre o volume total da glândula prostática e o volume da zona de transição ($r = 0.87$; $p < 0.001$)

Tabela B.1 - Matriz de Correlações

	Soma escore	Volume zona transição (g)	Volume total próstata (g)	Índice zona transição	Qualidade de vida
Idade	0.07 p=0.29	0.43 p<0.001	0.43 p<0.001	0.33 p<0.001	0.11 p=0.10
Soma escore	-	0.16 p=0.02	0.15 p=0.02	0.14 p=0.03	0.61 p<0.001
Volume zona transição (g)	-	-	0.87 p<0.001	0.83 p<0.001	0.20 p=0.002
Volume total próstata (g)	-	-	-	0.53 p<0.001	0.18 p=0.008
Índice da zona transição	-	-	-	-	0.21 p=0.002