



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

ORESTES MAZZARIOL JUNIOR

**Correlação de Ferramentas não invasivas na Avaliação da
Obstrução Infravesical em Homens com Sintomas do Trato Urinário
Inferior**

**Correlation of tools for objective evaluation of infravesical
obstruction of men with lower urinary tract symptoms**

CAMPINAS

2019

ORESTES MAZZARIOL JUNIOR

**Correlação de Ferramentas não invasivas na Avaliação da
Obstrução Infravesical em Homens com Sintomas do Trato Urinário
Inferior**

**Correlation of tools for objective evaluation of infravesical obstruction
of men with lower urinary tract symptoms**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

*PhD Thesis submitted to the Faculty of Medical
Sciences, Campinas State University - UNICAMP
to Obtain the Title of PhD in Science.*

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno **Orestes Mazzariol
Junior** e orientada pelo Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma

Campinas

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M458c Mazzariol Junior, Orestes, 1953-
Correlação de ferramentas não invasivas na avaliação da obstrução infra vesical em homens com sintomas do trato urinário inferior / Orestes Mazzariol Junior. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Paulo Cesar Rodrigues Palma.

Coorientador: Leonardo Reis.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Próstata. 2. Hiperplasia prostática. 3. Sintomas do trato urinário inferior. I. Palma, Paulo Cesar Rodrigues, 1953-. II. Reis, Leonardo. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Correlation of tools for objective evaluation of infravesical obstruction of men with lower urinary tract symptoms

Palavras-chave em inglês:

Prostate

Prostatic hyperplasia

Lower urinary tract symptoms

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Paulo Cesar Rodrigues Palma [Orientador]

Miriam Dambrós

Osamu Ikari

Fernandes Denardi

Fabio Thadeu Ferreira

Data de defesa: 15-08-2019

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-9452-340>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0179505482832525>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO
ORESTES MAZZARIOL JUNIOR

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

Membros:

1. Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma

2. Prof. Dr. Osamu Ikari

3. Prof. Dr. Fernandes Denardi

4. Prof. Dra. Miriam Dambros

5. Prof. Dr. Fabio Thadeu Ferreira

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data 15/08/2019

Dedico este trabalho...

***Aos meus filhos, Marcelo, Mauricio e Erika, meus irmãos,
Mariinha, Celia, Regina, que sempre me incentivaram a
desenvolver esse trabalho. Aos meus pais, Orestes e Ernesta em
memória; estimuladores da cultura da educação, desde meu
nascimento. Ao meu irmão Celso que me introduziu na arte
urológica. Ao Dr. Antonio Cesar Lins de Lima um dos pioneiros no
uso de Ultrassom em consultório urológico***

Agradecimentos

- *Ao meu orientador, Professor Dr. Paulo César Rodrigues Palma, ícone da Uroginecologia Brasileira. Grande responsável pela minha evolução e pela formação de excelentes profissionais.*
- *Ao meu coorientador Professor Dr. Leonardo Reis, por sua perseverante luta para o desenvolvimento da ciência e do conhecimento. Seu convívio foi sempre prazeroso e engrandecedor, em cada conversa ou instrução.*
- *Ao Professor Dr. Antônio Gugliotta, por ter me presenteado com sua companhia e me iluminado com sua seriedade, e estímulos sempre presentes (in memoriam).*
- *À Sueli Chaves, por sua disponibilidade, profissionalismo e competência.*
- *Aos residentes e pós-graduandos do setor de Urologia e de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas, pelo carinhoso acolhimento e por toda a ajuda despendida.*
- *Aos Professores Doutores Ubirajara Ferreira, Cassio Ricetto, Carlos D’Ancona, Osamu Ikari, Fernandes Denardi, Wagner Matheus, Marcelo Lopes de Lima, Adriano Fregonesi exemplos dentro da disciplina de Urologia e incentivadores do meu desenvolvimento profissional. Obrigado pela confiança no meu crescimento acadêmico.*
- *Às pacientes que fizeram parte do trabalho e a todas as pacientes que são o motivo de nosso aperfeiçoamento profissional e científico.*

Resumo

Objetivo: Identificar como os parâmetros mais utilizados na prática clínica diária para o diagnóstico de obstrução infra vesical da bexiga (BOO), devido à hiperplasia benigna da próstata (HPB), se correlacionam entre si. **Materiais e Métodos:** O estudo incluiu 452 pacientes com sintomas do trato urinário inferior (LUTS) do Ambulatório de Urologia da UNICAMP de LUTS. **Critério de Inclusão:** Pacientes com BOO devido à HBP que concordaram em participar do estudo. **Critério de Exclusão:** Pacientes com infecção do trato urinário, doenças neurológicas que comprometeram o trato urinário inferior, cirurgia prostática prévia, radioterapia ou estenose uretral. **Avaliação do Paciente:** história, escore de sintomas internacionais da próstata (IPSS), questionários de qualidade de vida noturna (NQoL), exame físico e retal digital (DRE), PSA, ultrassonografia transabdominal com próstata intravesical de próstata (IPP), resíduo pós-miccional e urofluxometria livre. **Resultados:** Não houve forte correlação de Spearman entre as variáveis estudadas. As únicas correlações moderadas ocorreram entre IPSS e NQoL ($p < 0,001$; $c = 0,56$) e entre o IPP e o volume prostático ($p < 0,001$; $c = 0,57$). Correlações fracas entre IPP e resíduo pós-miccional ($p < 0,001$; $c = 0,31$) e uretrometria livre ($p < 0,001$, $c = -0,26$); e entre IPSS e uroflometria livre ($p < 0,001$, $c = -0,21$) foram observados. **Conclusão:** Neste estudo, encontramos correlação moderada, fraca, muito fraca e ausente entre os diversos parâmetros utilizados no diagnóstico e tratamento da BOO, devido à HBP. Como o valor dessas ferramentas é variável, a criação de um algoritmo lógico e objetivo não foi possível e o tratamento é baseado na interpretação dos sintomas clínicos.

Palavras-Chave:Próstata; Hiperplasia prostática; Sintomas Trato Urinário Inferior

Abstract

Purpose: To identify how the most frequently used parameters in daily clinical practice diagnosing bladder outlet obstruction (BOO) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) correlate to each other. **Materials and Methods:** The study included 452 patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) of the UNICAMP urology outpatient clinic of LUTS. **Inclusion Criteria:** patients with BOO due to BPH who agreed to participate in the study. **Exclusion Criteria:** patients with urinary tract infection, neurological diseases that compromised the lower urinary tract, prior prostatic surgery, radiotherapy or urethral stenosis. **Patient Assessment:** history, international prostate symptoms score (IPSS), nocturnal quality of life score (NQoL) questionnaires, physical and digital rectal examination (DRE), PSA, transabdominal ultrasound with intravesical prostate protrusion (IPP), post-mictional residue and free uroflowmetry. **Results:** There was no strong Spearman correlation among the studied variables. The only moderate correlations occurred between IPSS and NQoL ($p < 0.0001$; $c = 0.56$) and between IPP and prostate volume ($p < 0.0001$; $c = 0.57$). Weak correlations between IPP and post-mictional residue ($p < 0.0001$; $c = 0.31$) and free uroflowmetry ($p < 0.0001$; $c = -0.26$); and between IPSS and free uroflowmetry ($p < 0.0001$, $c = -0.21$) were observed. **Conclusion:** In this study, we found moderate, weak, very weak and absent correlation among the various parameters used in the diagnosis and management of BOO due to BPH. As the value of these tools is variable, the creation of a logical and objective algorithm was not possible and the treatment is based on the interpretation of clinical symptoms.

Keywords: Prostate; Prostatic Hyperplasia; Lower Urinary Tract symptoms

Lista de Figuras

		Página
Figura 1	Visão endoscópica da uretra prostática A) Uretra prostática normal B) Crescimento lobos laterais da próstata com obstrução C) Crescimento lobo mediano com obstrução D) Crescimento lobos laterais e mediano com obstrução. Fonte : Banco imagens internet acesso dezembro 2018	14
Figura 2	Várias composições histológicas da HBP.(Da esquerda para direita)	15
Figura 3	Fatores etiológicos de LUTS	29
Figura 4	Alterações trato urinário devida a idade	31
Figura 5	Teoria isquemia pélvica levando LUTS.	32
Figura 6	Fatores etiológicos da hipocontratilidade do detrusor	36
Figura 7	Relação entre a capacidade contrátil versus obstrução infravesical e idade, evidenciando que a reserva contrátil pode mascarar os sintomas	38
Figura 8	As várias síndromes e patologias que compões o LUTS	39
Figura 9	Exemplos de obstrução uretra prostática	41
Figura 10	Medidas do volume prostático ao US transabdominal	44
Figura 11	Esquema da PIV	45
Figura 12	Paciente sondado mostrando a posição em que fica o colo vesical com a PIV, e sua relação com a base da bexiga (Foto do autor)	46
Figura 13	Medida volume residual (Foto do autor)	46
Figura 14	Medida volume residual (Foto do autor)	48
Figura 15	Aparelho para realizar fluxo livre. (Foto do autor)	48
Figura 16	Alterações que ocorrem em homens com LTUS até chegar ao urologista	50

Lista de Abreviaturas e Siglas

5PDE	5 Fosfodiesterase
AUA	American Urology Association - Associação Americana de Urologia
ATP	Adenosina Tri Fosfato
AT1R E AT2 R	Receptores da Angiotensina II
BC	Capacidade Vesical
BCI	Índice de Contratilidade Vesical de Abram's
BOOI	Índice de Obstrução Infra Vesical
BPS	Síndrome Bexiga Dolorosa
BOON	Número da Obstrução Infra vesical
BOO	Obstrução Infravesical
BPO	Obstrução Benigna Prostática
BVE	Eficiência Miccional da Bexiga em porcentagem
DU	Hipo Atividade do Detrusor
EUS	Esfíncter Externo da Uretra
ER	Receptor Estrogênico
HBP	Hiperplasia Benigna de Próstata
HOP	Hiperplasia Obstrutiva de Próstata
HNP	Hiperplasia Nodular de Próstata
IC	Cistite Intersticial
ICS	Sociedade Internacional De Continência
IPSS	Índice Internacional de Sintomas Prostáticos
IPDE5	Inibidores da 5 Fosfo Diesterase
LUTD	Disfunção do Trato Urinário Inferior
LUTS	Sintomas do Trato Urinário Baixo
LUT	Trato Urinário Baixo
LIN PURR	Relação da Resistência Uretral Passiva Linear
M2	Tipo De Receptor Muscarínico

M3	Tipo de Receptor Muscarínico
NGF	Fator de Crescimento Neuronal
NO	Óxido Nítrico
OAB	Bexiga Hiperativa
OCO	Coeficiente de Obstrução
PdetQmax	Pressão do Detrusor no Fluxo Máximo
PFS	Estudo de Pressão e Fluxo
PURR	Relação da Resistência Uretral Passiva
PIV	Protuberância Infravesical Prostática
PV	Volume Prostático
PSA	Antígeno Prostático Específico
Qol	Qualidade de Vida
Qmax	Fluxo Urinário Máximo
Qmax	Fluxo Máximo
RHO/RHO KINASE	RHO (RHO-QUINASE / ROCK / ROK)
SNC	Sistema Nervoso Central
SM	Síndrome Metabólica
RTU	Ressecção Transuretral de Próstata
TRPV 4 –4	Receptor Transitório de Potenciais Vanilóides Subtipo
UAB	Hipocontratilidade do Detrusor (Urodinâmica)
UABs	Síndrome da Hipocontratilidade do Detrusor (Sintomas)
VPSS	Escore Visual de Sintomas Prostáticos

Sumário

1. Introdução	13
2. Objetivo.....	19
3. Resultados.....	20
4. Discussão.	28
5. Conclusões.....	53
6. Referências Bibliográficas	54
7. Anexos	77
7.1. Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	77
7.2. Anexo 2. Índice Internacional Sintomas Prostáticos.....	82
7.3. Anexo 3. Índice Internacional - Sintomas Prostáticos Visual	82
7.4. Anexo 4. “Nocturia Specific Quality of Life questionnaire (N-QOL), “Questionário Específico de Noctúria e Qualidade de Vida”	83
7.5 Anexo 5. Autorização da Editora para a sua inclusão na dissertação/tese.....	83

1.Introdução

O processo de envelhecimento, resulta de sucessivos danos sofridos pelas estruturas moleculares ao longo do tempo. A velocidade de envelhecimento em um indivíduo, depende da interação entre danos, manutenção e reparação molecular, influenciados pela genética e fatores ambientais.

Também é reconhecido que, a idade cronológica e biológica, podem variar consideravelmente, no entanto, mesmo na ausência de doença coexistente sabida, a idade avançada é sempre acompanhada por um declínio geral na função do órgão e, especificamente, por alterações na estrutura e função.

O controle das causas de mortalidade foi possível em função do desenvolvimento da ciência, que contribuiu significativamente para aumento da longevidade⁽¹⁻³⁾ (4, 5). Isso levou a um aumento da prevalência da disfunção do trato urinário inferior (LUTD) tanto em homens, como em mulheres^(6, 7).

Em uma série de 30.000 pacientes acima de 40 anos, 71% dos homens e 75% das mulheres, apresentaram algum “*Sintoma do trato urinário inferior; LUTS*”. Sintoma relatado ao trato urinário inferior que pode originar da bexiga, próstata, uretra e/ou assoalho pélvico e/ou órgãos pélvicos, ou estruturas anatômicas similarmente enervadas, como o ureter terminal”⁽⁸⁾, de causa multifatorial⁽⁹⁾.

É importante definir, como o envelhecimento e doenças crônicas específicas influenciam a homeostase das vias reguladoras do trato urinário inferior, quando desafiados por estressores (enchimento da bexiga, isquemia, estresse oxidativo, infecção, alteração da microbiótica). E precisamos

desenvolver uma compreensão mais profunda dos fatores potencialmente modificáveis que envolvem os indivíduos e que contribuem para o risco aumentado da perda da qualidade de vida em pacientes com LUTS, para implementar o conceito de **tratamento precoce**.

Profissionais que tratam idosos com LUTS, devem entender que a idade está relacionada com alterações fisiopatológicas do trato urinário inferior. O conhecimento da fisiologia do envelhecimento pode ajudar a reduzir as complicações relacionadas com a idade. A profilaxia, bem sucedida, é dificultada pela heterogeneidade de alterações relacionadas à idade, interações fisiológicas, farmacológicas imprevisíveis e dificuldades diagnósticas.

Com a idade, ocorrem alterações no trato urinário inferior nos homens, Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP)⁽¹⁰⁾ que, ao causar *obstrução infra vesical* (BOO) (Fig.1), aumentam a morbidade e provoca múltiplas alterações que podem deteriorar a qualidade de vida.

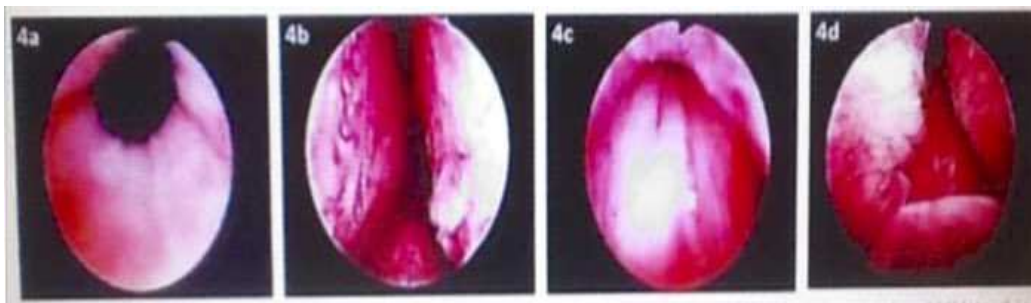


Figura 1. Visão endoscópica da uretra prostática A) Uretra prostática normal B) Crescimento lobos laterais da próstata com obstrução C) Crescimento lobo mediano com obstrução D) Crescimento lobos laterais e mediano com obstrução. Fonte : Banco imagens internet acesso dezembro 2018

HBP, possui vários fatores etiológicos; destacamos os andrógenos que tem papel permissivo no desenvolvimento do HBP⁽¹¹⁾, os estrógenos podem alterar a homeostase, (o receptor estrogênio ER- α tem expressão proliferativa e o receptor β tem expressão anti proliferativa⁽¹²⁾); o fator de crescimento da insulina, citocinas, interleucinas⁽¹³⁻¹⁶⁾, aterosclerose⁽¹⁷⁾ e isquemia^(1, 18, 19).

A HBP, ocorre quando há uma proliferação do epitélio do estroma e musculatura na zona de transição da próstata^(20, 21). O crescimento pode ter predominância do epitélio, estroma e várias composições mistas (Fig. 2), que podem levar à obstrução da uretra prostática.

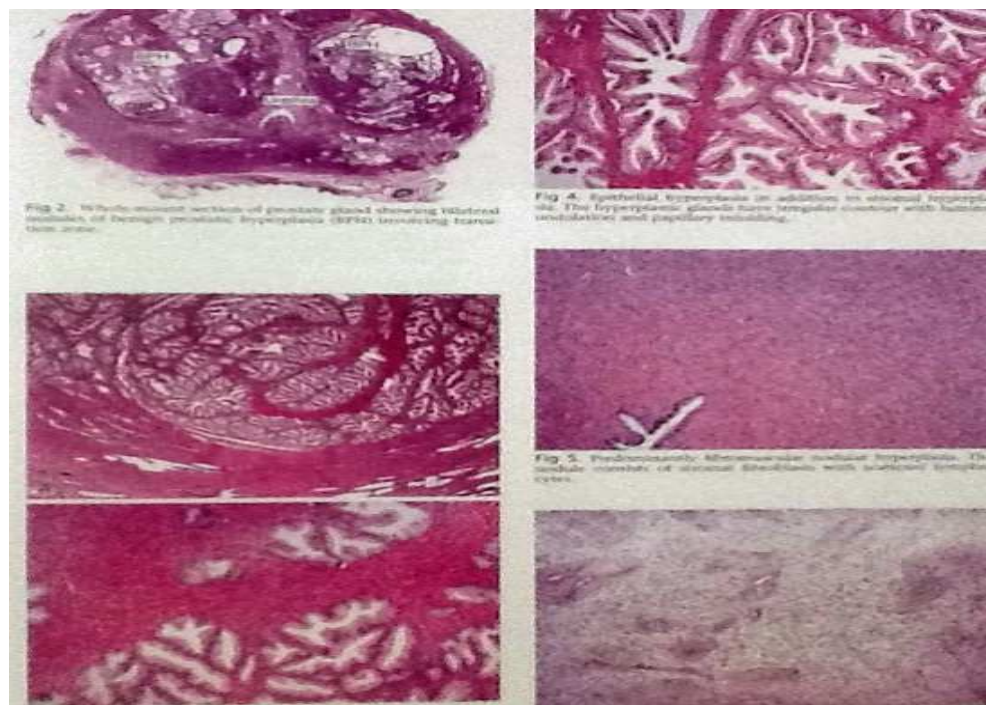


Figura 2. Várias composições histológicas da HBP.(Da esquerda para direita)

1. HBP Bilateral Corte Transversal
2. Hiperplasia Nodular Predominando Epitelial pouco Estroma
3. Nódulo Epitélio -Estromal
4. Hiperplasia Fibromuscular Pura
5. Predominância Hiperplasia Fibromuscular e Hiperplasia Epitelial
6. Nódulo do Estroma Puro com Degeneração Mixoide e Vasos Proeminentes

(In: Uropathology Ming Zhou, George J. Netto, Jonathan I. Epstein -2012- pg 13)

A HBP é uma doença progressiva e, quando há obstrução infra vesical (BOO), aumenta a morbidade pela ocorrência, em alguns pacientes, de graves complicações como: a retenção urinária aguda (AUR), infecções de repetição,

sepses de origem urinária, cálculos e/ou divertículos vesicais, hematúria, deterioração da função renal. E ainda a deterioração da **qualidade de vida**, em função dos sintomas, sendo objetivos de terapia: melhorar os sintomas, restaurar a qualidade de vida, identificar pacientes de risco de progressão e otimizar sua gestão.

A HBP nunca foi demonstrada abaixo de 30 anos de idade, mas ocorre em 88% a 100% dos homens acima de 80 anos^(3, 22), podendo causar BOO e contribuir para a LUTS. Sabe-se que em 1/3 dos casos no homem com LUTS, não se observa BOO^(23, 24).

Por muitos anos os urologistas achavam que sintomas de LUTS eram todos decorrentes da obstrução por crescimento prostático; usava-se até o termo *“prostatismo”*, como sinônimo de LUTS.

E concentraram-se, principalmente, em melhorar a taxa de fluxo ("obstrutivo"), e em prevenir a progressão para a retenção urinária aguda (AUR); deterioração da função renal e infecções urinárias, sem se preocupar com alterações no detrusor decorrentes da BOO, **as quais deterioram, em muito, a qualidade de vida**. Conceito que, infelizmente, ainda permanece em parte da população médica.

Em muitos casos, o tratamento não resulta em alívio total dos sintomas, muitas vezes devido à persistência e/ou deterioração dos **sintomas de armazenamento**. Infelizmente, ainda se foca somente no fator obstrutivo, esquecendo-se das complicações vesicais decorrentes da BOO que produz tais sintomas. Aqui podemos fazer um paralelo grosseiro com hipertensão arterial, que, se não a tratarmos, o miocárdio hipertrofia e depois dilata.. Assim também ocorre com o detrusor obstruído. Temos que difundir o conceito **de tratamento precoce e prevenção secundária para os urologistas, assim como fazemos na diabetes e hipertensão arterial** ⁽²⁵⁻²⁷⁾. A deterioração do detrusor pode ser considerada um fracasso terapêutico..

Os sintomas de fluxo são mais prevalentes na HBP obstrutiva, mas os de armazenamento são o mais incômodos por interferirem, principalmente, com atividades diárias, afetando a qualidade de vida (QoL).

A BOO leva à deterioração da função vesical, por alterações no detrusor⁽²⁸⁾ e altera, também, a expressão dos receptores α 1 adrenérgicos⁽²⁹⁾. Com a disfunção vesical, ocorre a diminuição da capacidade de esvaziamento, altera o gatilho de disparos de estímulos aferentes que está regulado para baixo^(30, 31), e as complicações citadas anteriormente.

A idade também interfere. No idoso, a bexiga funciona em alguns pacientes mais como um “saco de papel”, diferente do jovem, “um balão elástico”. Isso torna, para o urologista, difícil distinguir se os sintomas podem ser decorrentes de alterações próprias da idade, da BOO, hipocontratilidades do detrusor, isquemia, neuropatia diabética entre outras causas, ou da associação de todas. Qual dos fatores predominam em cada paciente?^(17,31,32,33).

O desafio, é iniciar o tratamento antes que as alterações anatômicas e funcionais se tornem irreversíveis^(6, 24, 32, 33). Ainda não há um parâmetro, **na prática clínica diária**, confiável e específico para definir a **severidade** da obstrução infravesical causada pela HBP, e indicar, se ela já está instalada, porém, assintomática. Ela pode ser objetivamente documentada, mas não quantificado o grau e a severidade da obstrução, uma vez que a obstrução sem sintomas pode ocorrer^(34, 35).

*Quando iniciar o tratamento, baseado no que dispomos atualmente **na prática clínica diária** ? Quais, exames usados para o diagnóstico precoce de BOO por HBP?*

A soma dos fatores: obstrutivos, neurogênicos, vasculares, miogênicos, uroteliais são responsáveis pela deterioração da função miccional^(36, 37). Porém, na **prática clínica**, não há sinais e sintomas ou exames não invasivos que nos indiquem, com segurança, quando iniciar tratamento precoce.

Ainda não há consenso nos efeitos do tratamento da BOO e sua relação com contratilidade do detrusor, isso devido á dificuldade em saber quanto tempo esses pacientes estavam obstruídos, antes do tratamento.

Estudos mostram que, na BOO, o detrusor na fase de compensação mostra hipertrofia e a falência permanente só ocorre se a obstrução não for aliviada. Além disso, há aumento no depósito de colágeno, reduzindo contratilidade. O alívio da obstrução diminui a expressão do colágeno I e III. É com essa complexidade toda, que nos deparamos na clínica diária.

2. Objetivo

- 2.1.** Correlacionar os métodos diagnósticos mais frequentemente usados na avaliação não invasiva e seguimento de pacientes do gênero masculino com LUTS

3. Resultados

ORIGINAL ARTICLE

Vol. 45 (x): 2019 May 5. [Ahead of print]

doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0706

Correlation of tools for objective evaluation of infravesical obstruction of men with lower urinary tract symptoms

Orestes Mazzariol Jr.¹, Leonardo O. Reis¹, Paulo R. Palma¹

ABSTRACT

Purpose: To identify how the most frequently used parameters in daily clinical practice diagnosing bladder outlet obstruction (BOO) due to benign prostate hyperplasia (BPH) correlate to each other.

Materials and methods: The study included 452 patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) of the UNICAMP urology outpatient clinic of LUTS. Inclusion criteria: patients with BOO due to BPH who agreed to participate in the study. Exclusion criteria: patients with urinary tract infection, neurological diseases that compromised the lower urinary tract, prior prostatic surgery, radiotherapy or urethral stenosis. Patient assessment: history, international prostate symptoms score (IPSS), nocturnal quality of life score (NQoL) questionnaires, physical and digital rectal examination (DRE), PSA, transabdominal ultrasound with intravesical prostate protrusion (IPP), post-mictional residue and free uroflowmetry.

Conclusion: In this study, we found moderate, weak, very weak and absent correlation among the various parameters used in the diagnosis

ARTICLE INFO

Leonardo O. Reis

<https://orcid.org/0000-0003-2092-414X>

Keywords:

Prostatic Hyperplasia; Prostate; Transurethral Resection of Prostate

Int Braz J Urol. 2019; 45: XX-XX

post-mictional residue (p <0001; c=0.31) and free uroflowmetry (p <0001; c=-0.26); and between IPSS and free uroflowmetry (p <0001, c=-0.21) were observed.

and management of BOO due to BPH. As the value of these tools is variable, the creation of a logical and objective algorithm was not possible and the treatment is based on the interpretation of clinical symptoms.

Submitted for publication:
October 10, 2018
Accepted after revision:
March 06, 2019
Published as Ahead of Print:
May 15, 2019

INTRODUCTION

Lower urinary tract symptoms (LUTS) are frequent in adult males, with an incidence approximately of 40% of those with more than 65 years old. They are consequent of prostate and bladder micturition disorders and include storage symptoms (urgency, frequency, nocturia and incontinence), emptying symptoms (weak stream, urinary exertion, hesitancy and terminal dripping) and life (IPSS-QoL). It rates the symptoms as mild (0-7 points), moderate (8-19 points) and severe (20-35 points), and it is an important tool to characterize the severity of symptoms and the follow-up of patients (3).

PSA values above 1.5ng/mL may be related to prostates >30g, with positive predictive value of 78%, and positively correlates to the risk of progression of LUTS (4).

The effect of nocturia on quality of sleep and life may be evaluated by the "Specific Questionnaire of Nocturia and Quality of Life" (NQoL), that includes three domains: sleep/energy (7 questions, scale 0-28), bothersome/worry (5 questions, 0-20 points), and a global question about quality of life (0-4), totalizing 13 items; the question form is self-administered, takes 5 minutes to conclude, and proved to be consistent and reproducible (5), although not much used in clinical practice.

While severe LUTS are correlated to prostate anatomy, particularly intravesical protrusion of prostate (IPP), lower quality of life and predispose to inguinal hernia (6, 7), mild LUTS do not linearly correlate with the intensity of symptoms and bladder outlet obstruction; also, progressive benign prostatic

post-micturition symptoms (incomplete emptying, post-micturition dripping) (1, 2).

Evaluation of patients with LUTS includes anamnesis, validated questionnaires, physical exam (particularly digital rectal examination -DRE), and auxiliary tests (urine, PSA, ultrasound).

Among all validated questionnaires, the most used is the International Prostatic Symptoms Score (IPSS), that includes eight questions, seven related to symptoms and one related to quality of life. Inclusion criteria: Patients with LUTS that agreed to participate in the study after signing the free informed consent. Exclusion criteria: Patients with prostate cancer, urinary infection, neurological diseases that affected the urinary system, previous prostatic surgery, radiotherapy or urethral stenosis.

Patient evaluation: Patients were evaluated by history, International Prostatic Symptom Score (IPSS), Nocturnal Quality of Life Score (NQoL), general physical exam and systematized rectal examination (13), serum PSA, transabdominal prostate ultrasound evaluating intravesical prostatic protrusion (IPP), prostatic volume and post-micturition residue, and free uroflowmetry (Qmax) determined by one of the authors (OM). Patients were evaluated before the introduction of drugs in order to avoid bias.

Statistical analysis

Data were analysed (medium, standard deviation, minimum, maximum,

hyperplasia causes bladder dysfunction that interferes with the intensity of LUTS, regardless the degree of bladder outlet obstruction (8-11).

Strope et al. showed that in the USA, despite the availability of guidelines proposed by the American Urological Society to treat benign prostatic hyperplasia (BPH), it is observed a great diversity of use and precision of available tools (12).

OBJECTIVE

To correlate the most frequent parameters used in daily clinical practice to diagnose and treat bladder outlet obstruction (BOO) due to BPH.

MATERIALS AND METHODS

The study included 452 patients that signed a free informed consent CAAE 84939917.6.0000.5404, during the first interview. All patients attended the ambulatory of Urology of UNICAMP from May, 2018 to September, 2018, complaining of LUTS.

1. Very weak:

a) Age and IPP ($p=0.003$; $c=0.14$), Qmax ($p=0.0003$, $c=-0.17$) and IPSS-QoL ($p=0.002$, $c=-0.14$);

b) IPSS and post-micturition residue ($p=0.0006$; $c=0.16$) and PSA ($p=0.04$, $c=0.14$);

median) and multiple regression models and Spearman Test with Bootstrap method were used to correlate multiple variables among themselves: age, IPSS, IPSS-QoL, NQoL, Qmax, IPP, prostate volume, post-micturition residue and PSA. Significance level was $p \leq 0.05$ and correlation coefficient

(d) was classified as very weak (0.00-0.19), weak (0.20-0.39), moderate (0.40-0.59), strong (0.60-0.79) and very strong (0.80-1.00).

RESULTS

Demographic data of this cohort are summarized at Table-1.

Significant correlations included:

1. Moderate:

a) IPP with prostate volume ($p<0.0001$; $c=0.57$), Figure-1;

b) IPSS and NQoL ($p<0.0001$; $c=0.56$), Figure-2.

1. Weak:

b) IPP and post-micturition residue ($p<0.0001$; $c=0.31$) and Qmax (p

<0.0001 ; $c=0.26$);

b) IPSS and Qmax ($p<0.0001$, $c=-0.21$)

b) Prostate weight and age ($p<0.0001$, $c=0.18$).

DISCUSSION

Since there are no measure to evaluate reliable clinical symptoms or specific and sensitive

Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, Campinas, SP, Brasil

Table 1 - Characteristics of the studied group.

	Number of observations	Medium± SD	Minimum/Maximum
Age (years)	452	65.8±9.2	40/90
NQoL (Nocturnal quality of life)	452	19±10.3	0/52
IPSS (International prostatic symptoms score)	452	16.2±8.53	0/35
QoL (Quality of life)	452	3.02±1.49	1/6
Qmax (maximum flow)	452	10.4±4.8	1/39
Urinated volume	452	155±45.7	16/480
Prostate weight (g)	452	40.9±24.4	7/179
Post-micturition residue (mL)	452	74.3±87	0/630
Intravesical protusion of prostate (	452	5.6±5.8	0/33

Figure 1 - Spearman significant correlations for IPP.

	Residual urine	Flow	Prostate weight
IPP	0.31034	-0.26027	0.57510
	<0001	<0001	<0001

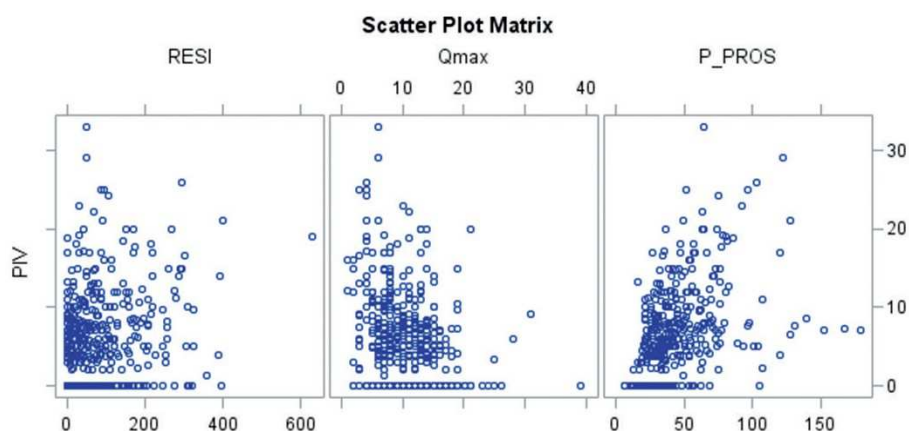
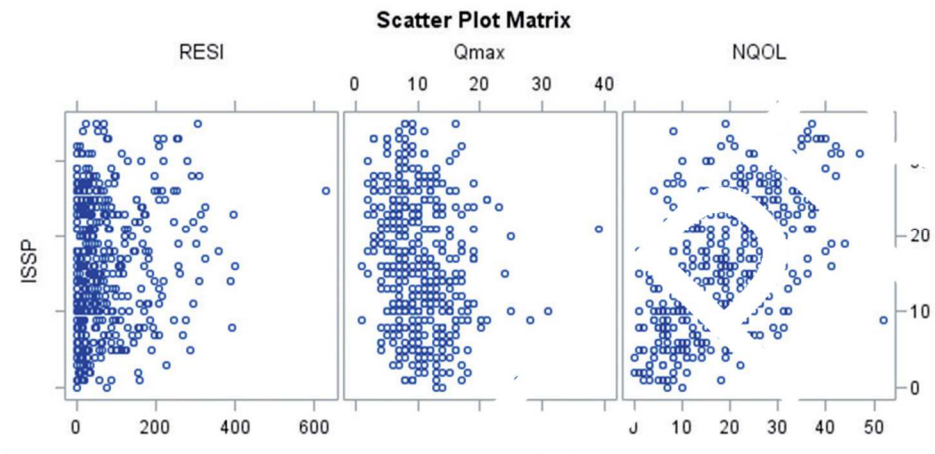


Figure 2 - Spearman significant correlations of IPSS.

	Residual urine	Flow	NQoL
IPSS	0.11428	-0.21033	0.55880
	0.0151	<0.0001	<0.0001



Exams to evaluate the severity of bladder outlet obstruction (14), it is necessary to understand a series of correlated events and their potential pathophysiological disturbances.

There is no accepted universal “standardization” to diagnose and treat prostatic benign hyperplasia (BPH) with bladder outlet obstruction (BOO). Age, bladder perfusion, innervation and interactions of urothelium are responsible for LUTS and not only BOO (15-18).

Since clinical symptoms do not correlate with the grade of obstruction, at present, only urodynamic evaluation is the only objective method to diagnose BOO, and it is considered the gold standard method (17-21). However, urodynamics is an invasive method, expensive, that needs equipment not always available in different centers, and its routine use is improbable (20-23). Physiologically, micturition is a complex phenomenon that depends on the interaction of several factors such as: afferent sensitive component, central nervous system (CNS), that coordinate these stimuli, muscle contraction and

is variable; all these factors are responsible for the symptoms, and even men with obstruction may be asymptomatic (24).

BOO may present different heterogeneous signs and symptoms; clinical history is inaccurate for early diagnosis, and also, detrusor hypocontractility may be a differential diagnosis or also be present, since its clinical presentation is similar, with different pathophysiology and completely different treatment (25).

The most used tools to diagnose BPH and BOO include: complete medical history, IPSS and NQoL questionnaires, general physical exam and digital rectal examination, PSA, transabdominal prostatic ultrasound and free uroflowmetry. In this study, IPSS did not correlate with age or prostate weight, but there was a weak negative correlation with maximum flow, and positive very weak with residual urine and PSA, since their characteristics are not exclusively related to BOO as shown in literature (26).

epherent component, including neurotransmitters; these components are not individualized but work together, and the weight of each one on micturition clinical evaluation of its impact on quality of life. In this study, IPSS and NQoL correlated moderately ($p < 0.0001$; $c = 0.56$), and the results were very similar to those of a Japanese study ($p < 0.0001$; $c = 0.58$) (27).

With ultrasound, it was observed a moderate correlation of IPP and prostate weight, and weak of IPP and residual urine and maximum flow, meaning that the higher the prostate volume, the higher the chance of IPP, in agreement with a previous study (6).

The study of free uroflowmetry is recommended due to its non-invasive nature, and it is used to screen and investigate BOO for a long time; however, although identifies patients with normal or low flow, it is not specific and does not differentiate low flow due to obstruction or hypocontractility.

Urinary flow results of a contraction of detrusor muscle against urethral resistance, and the loss of energy due to friction is 70% in men and 50% in women; therefore, low flow may be caused by lower contraction of detrusor muscle or higher urethral resistance, and maximum flow analysis may be inaccurate to diagnose BOO (23). BOO due to BPH is related to many more characteristics than mechanical obstruction, due to alterations of detrusor muscle, perfusion, expression of neurotransmitters at urothelium, that contribute to symptoms. This is the new concept of LUTS due to BOO secondary to BPH, related to many more hypothesis for understanding its pathophysiology (15, 17, 28). A Chinese study corroborated our result, it described an evident overlapping of parameters used to evaluate LUTS. Despite significant correlations, it is not possible to predict the intensity of symptoms of obstruction, using isolated tools (29). Also, a Danish study observed statistically significant but weak

In order to improve the evaluation of quality of life it is possible to use other parameters such as productivity, sleep and vitality. In this matter, NQoL is a question form that does not quantify obstruction (the same as IPSS), but complements Prospective evaluation with validated different and correlated tools in the same group of patients with LUTS, attended in a systemized manner in urological ambulatories, is important as demonstrated in the present study, that has also some limitations. This is a series of LUTS patients and the results can not be extrapolated to different scenarios, and not all patients had PSA values available. Although the impact of nocturia on quality of sleep and life was evaluated, in urological researches this is an aspect not much studied. Our study is the second to correlate IPSS and NQoL (27). Future studies are needed to confirm and broaden the current results and should include urodynamics studies, although invasive when compared to the used tools, in order to evaluate in detail bladder function, and to classify patients with hyperactive bladder, urinary incontinence and with obstruction.

CONCLUSIONS

In this study, we have found moderate, weak and very weak correlations among several parameters used to diagnose LUTS with BOO due to BPH. Since the value of these parameters is variable, particularly when the symptoms are mild, the creation of a logic and objective algorithm in the beginning and monitoring of treatment was not possible, and at present it is still based on interpretation of clinical symptoms.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

correlations among non-invasive objective parameters during evaluation of LUTS (30).

Taken all together, these data support a complex correlation among the studied parameters, however IPSS shows a good correlation with patient's perception of his quality of life, a main aspect to define and propose treatment and response evaluation in clinical trials (26).

REFERENCES

1. Parsons JK. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2010;5:212-8.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167-78.
3. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992;148:1549-57.
4. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol.* 2000;163:13-20.
5. Abraham L, Hareendran A, Mills IW, Martin ML, Abrams P, Drake MJ, et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. *Urology.* 2004;63:481-6.
6. Reis LO, Barreiro GC, Baracat J, Prudente A, D'Ancona CA. Intravesical protrusion of the
17. Andersson KE. The many faces of impaired bladder emptying. *Curr Opin Urol.* 2014;24:363-9.
18. Andersson KE, Boedtkjer DB, Forman A. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2017;:11-27.
19. Schäfer W. Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: from complex to simple. *World J Urol.* 1995;13:47-58.
20. Griffiths CJ, Harding C, Blake C, McIntosh S, Drinnan MJ, Robson WA, et al. A nomogram to classify men with lower urinary tract symptoms using urine flow and noninvasive measurement of bladder pressure. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1323-6.
21. Hansen F, Olsen L, Atan A, Jakobsen H, Nordling J. Pressure-flow studies: an evaluation of within-testing reproducibility--validity of the measured parameters. *Neurourol Urodyn.* 1997;16:521-32.
22. De Nunzio C, Autorino R, Bachmann A, Briganti A, Carter S, Chun F, et al. The diagnosis of benign prostatic obstruction: Development of a clinical nomogram. *Neurourol Urodyn.* 2016;35:235-40.
23. Sekido N. Bladder contractility and urethral resistance relation: what does a pressure flow study tell us? *Int J Urol.* 2012;19:216-28.

- prostate as a predictive method of bladder outlet obstruction. *Int Braz J Urol.* 2008;34:627-33.
7. Reis RB, Rodrigues Neto AA, Reis LO, Machado RD, Kaplan S. Correlation between the presence of inguinal hernia and the intensity of lower urinary tract symptoms. *Acta Cir Bras.* 2011;26(Suppl 2):125-8.
 8. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol.* 2014;30:170-6.
 9. Dmochowski RR. Bladder outlet obstruction: etiology and evaluation. *Rev Urol.* 2005;7 Suppl 6:S3-S13.
 10. Netto NR Jr, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology.* 1999;53:314-6.
 11. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013;64:118-40.
 12. Strobe SA, Elliott SP, Saigal CS, Smith A, Wilt TJ, Wei JT, et al. Urologist compliance with AUA best practice guidelines for benign prostatic hyperplasia in Medicare population. *Urology.* 2011;78:3-9.
 13. Reis LO, Simão AF, Baracat J, Denardi F, Gugliotta. Digital recta examination standardization for inexperienced hands: teaching medical students. *Adv Urol.* 2013;2013:797096.
 14. Smith PP. Aging and the underactive detrusor: a failure of activity or activation? *Neurourol Urodyn.* 2010;29:408-12.
 15. Yoshida M, Yamaguchi O. Detrusor Underactivity: The Current Concept of the Pathophysiology. *Low Urin Tract Symptoms.* 2014;6:131-7.
 16. Yamaguchi O, Nomiya M, Andersson KE. Functional consequences of chronic bladder ischemia. *Neurourol Urodyn.*
 24. Lim KB, Ho H, Foo KT, Wong MY, Fook-Chong S. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. *Int J Urol.* 2006;13:1509-13.
 25. Kim M, Cheeti A, Yoo C, Choo M, Paick JS, Oh SJ. Non-invasive clinical parameters for the prediction of urodynamic bladder outlet obstruction: analysis using causal Bayesian networks. *PLoS One.* 2014;9:e113131.
 26. Stage AC, Hairston JC. Symptom scores: mumbo jumbo or meaningful measures? *Curr Urol Rep.* 2005;6:251-6.
 27. Takao T, Tsujimura A, Kiuchi H, Takezawa K, Okuda H, Yamamoto K, et al. Correlation between overactive bladder symptoms and quality of life in Japanese male patients: focus on nocturia. *Urology.* 2013;82:189-93.
 28. Ikari O, Sanches BCF, Alonso JCC, Simões FA, Rejowski RF, Laranja WW, et al. Is there room for behavioral and modifiable health-related targets in the lower urinary tract symptoms' scenario. *World J Urol.* 2017;35:1451-4.
 29. Wang JY, Liu M, Zhang YG, Zeng P, Ding Q, Huang J, et al. Relationship between lower urinary tract symptoms and objective measures of benign prostatic hyperplasia: a Chinese survey. *Chin Med J (Engl).* 2008;121:2042-5.
 30. Ezz el Din K, Kiemeny LA, de Wildt MJ, 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;48:393-7.

Correspondence address:

Leonardo O. Reis MD, MSc, PhD Universidade Estadual de Campinas - Unicamp Cidade Universitária Zeferino Vaz - Barão Geraldo
Campinas, SP, 13083-970, Brasil E-mail: reisleo.l@gmail.com

4. Discussão

O fluxo urinário é determinado pelo funcionamento adequado do colo vesical, pelo relaxamento progressivo da uretra prostática, resistência uretral e, também, variações da contração do detrusor. Portanto, para prever problemas miccionais em um dado paciente com BOO por HBP, será preciso avaliar a capacidade compensatória da contratilidade do detrusor, sua reserva contrátil, a capacidade de relaxamento da saída bem como as co-morbidades que possam afetar esse mecanismo⁽³¹⁾.

A micção, do ponto de vista fisiológico, é mais complexa e depende da interação de vários fatores: o componente sensitivo aferente, o sistema Nervoso Central (SNC) que maneja esses estímulos, o componente eferente e a contração muscular. Esses componentes não são individualizados mas trabalham em conjunto^(6, 38) e variam para cada indivíduo. O peso de cada fator, no comprometimento da função da micção, é variável e a disfunção de um fator pode ser compensada pela ação maior de outro.

Homens, mesmo com obstrução, podem ser assintomáticos, e não há sintomas clínicos precisos ou exames não invasivos sensíveis e específicos **usados na prática clínica** para avaliar a gravidade da BOO^{(39)(40,41)}.

Torna-se necessário compreendermos os fenômenos que ocorrem no trato urinário baixo, decorrentes da BOO por HBP, devido à doenças associadas

e idade “per se”^{42,43,44}. Para isso, é necessário conhecer a fisiopatologia e os vários atores envolvidos no funcionamento do trato urinário inferior (Fig. 3).

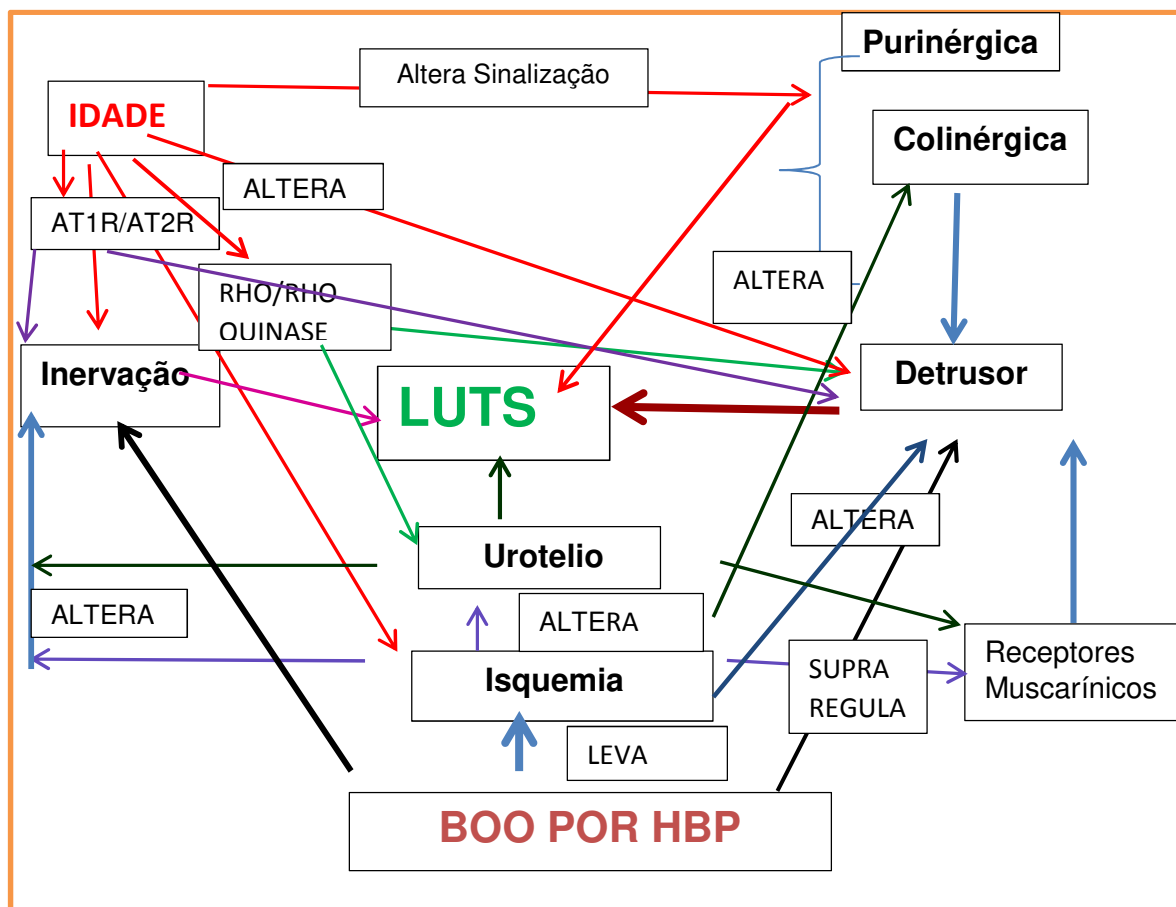


Figura 3. Fatores etiológicos de LUTS

O quadro é complexo, visto que além da BOO por HBP, muitos pacientes apresentam-se com comorbidades, tais como: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias, isquemia pélvica, síndrome metabólica, entre outras, que influenciam na função vesical. Os sintomas de LUTS, podem variar em função da idade. Devido a esse inter-relacionamento complexo e heterogêneo, torna-se necessário lançar mão de questionários e exames subsidiários para tomar-se uma decisão lógica, para início do tratamento.

Componentes envolvidos na micção e suas implicações no diagnóstico de LUTS

1. Obstrução infravesical - a obstrução infravesical causa ciclos de isquemia e reperfusão, alteração nos estímulos nervosos por aumento do NGF (fator de crescimento neuronal), e alteração do detrusor com deterioração da função, e alteração do reflexo da micção^{21,23,29,45}.

2. A idade – é um dos grandes fatores de risco para LUTS⁴⁶, com alterações de sinalização purinérgica (ATP), com diminuição da sinalização colinérgica^{47,48}, com alterações no funcionamento do detrusor, como bexiga hiperativa, que é a causa de incontinência mais comum nos idosos⁴².

O receptor da angiotensina II, AT1R, induz fibrose intersticial e dano tecidual por aumento de espécies reativas de oxigênio⁴⁹ mas, em condições normais, o receptor da angiotensina II AT2R pode suprimir o AT1R controlando a homeostase. Com a idade, a supra regulação do AT1R supera o AT2R, levando diminuição da atividade detrusora no esvaziamento, além de alterações no urotélio e na inervação⁵⁰.

A idade, ainda é associada a diminuição das caveolas, com alteração sinalização RHO/RHO QUINASE^{41,51,52}. O principal contributivo para a contração do detrusor é a concentração citoplasmática de Ca^{++} . A idade altera a sinalização com diminuição do Ca^{++} intracelular e inibindo a entrada de Ca^{++} do extracelular. Também altera a proporção músculo/colágeno^{27,38,39,50}. Parte dessas alterações musculares são atribuídas a proteína Gi, ao comprometimento da atividade enzimática mitocondrial e produção de ATP⁵³, (Fig. 4).

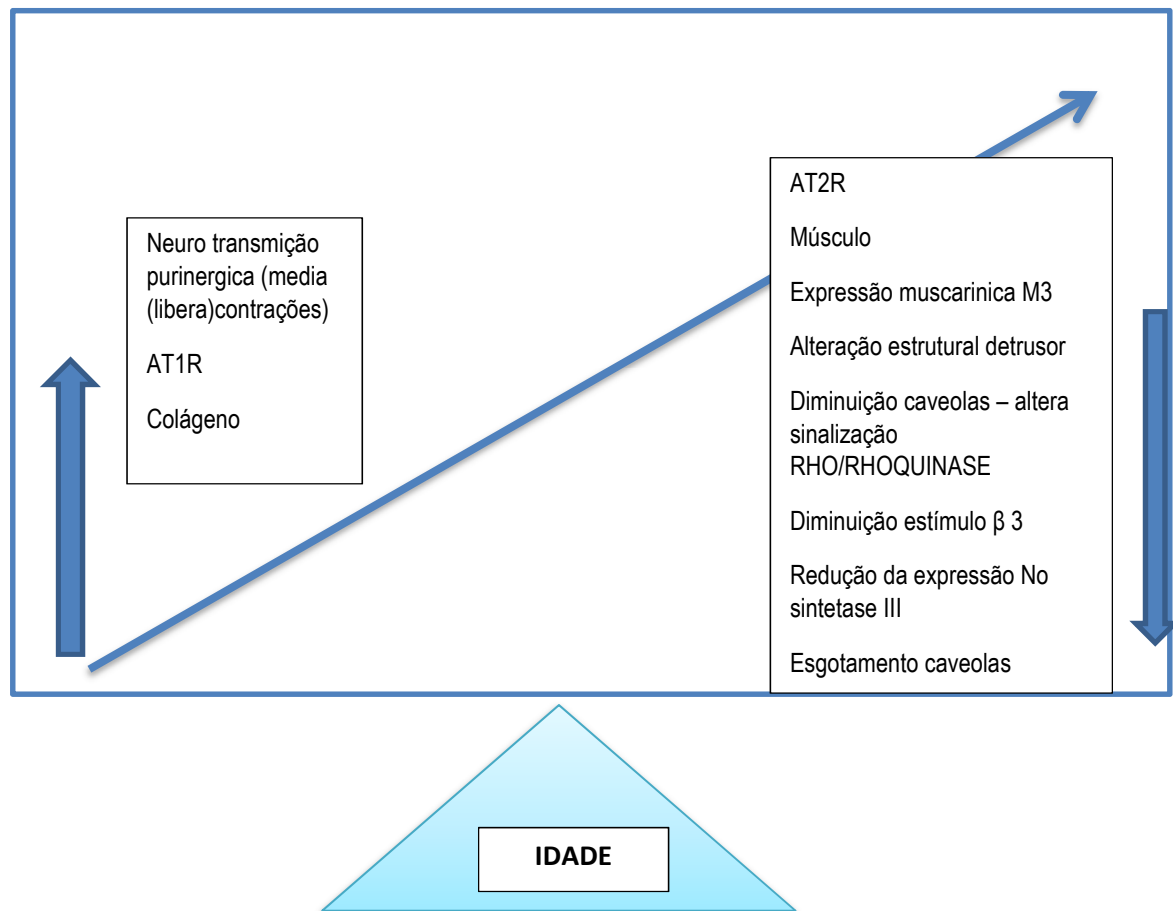


Figura 4. Alterações trato urinário devida à idade

Foi demonstrado em pessoas jovens e normais um aumento da atividade endógena de NO e estímulo dos receptores β , os quais podem inibir as atividades aferentes durante a distensão da bexiga, resultando numa boa complacência vesical. Por outro lado nos idosos há alterações neurogênicas e miogênicas na contração do detrusor, com a diminuição do estímulo receptor β adrenérgico, para o relaxamento vesical e redução da expressão da NO sintetase III, que pode levar a bexiga hiperativa do idosos⁵³.

A função sensorial, é um requisito para o armazenamento e micção normais. Defeitos na regulação fármaco-neural do transdutor em nível vesical, interações locais e a nível espinhal podem claramente contribuir para a disfunção vesical. Durante o envelhecimento ocorre um processo de diferenciação das células musculares do detrusor, isso afeta a troca e armazenamento de íons envolvidos no mecanismo de acoplamento excitação-contração das células

músculares através do esgotamento da caveola, com ou sem BOO. Isto está demonstrado em $\frac{3}{4}$ das mulheres, que não apresentam BOO, e que com a idade, apresentam disfunção miccional.

Em resumo, aceitando as limitações, quando extrapolamos resultados de estudos ex vivo para a bexiga intacta, parece claro que a evidência disponível não apoia uma causa exclusivamente miogênica relacionada exclusivamente à idade. As mudanças ocorridas na morfologia do tecido muscular da bexiga e da sinalização aferente poderia representar função contrátil reduzida levando Hipo atividade do detrusor (UAB) e Detrusor hipoativo (DU)^(36, 37). Os sintomas de LUTS em pacientes idosos podem não ser consequência de BOO ou DU, mas sim decorrentes de alterações fisiopatológicas estruturais da bexiga ⁽⁷⁾.

3. Perfusão vesical - uma boa circulação vesical é muito importante para seu funcionamento. Sabemos da associação de LUTS com disfunção erétil (Síndrome da Isquemia pélvica) (Fig. 5), doenças cardiovasculares e tabaco, fatos bem estabelecidos^{(2, 40-42)(54,55)}.

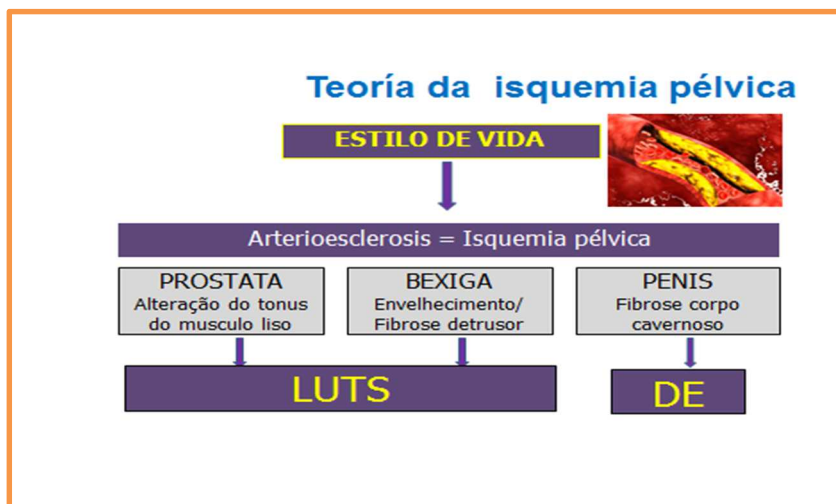


Figura 5. Teoria isquemia pélvica levando LUTS^(17, 55).

Os vasos vesicais, exceto os capilares, apresentam tortuosidades como ondas, grandes tortuosidades como molas e se distribuem em sulcos na superfície basal sendo que, alguns são cercados por urotélio, formando um plexo denso subepitelial, que é maior que na musculatura. Isso permite que haja uma queda da resistência capilar durante a fase de enchimento para permitir um bom fluxo sanguíneo para o detrusor. Durante a fase de enchimento o fluxo sanguíneo vesical dobra independentemente da pressão vesical. Mantendo-se assim até que 75% da capacidade vesical seja atingida. Porém, esse vasos podem sofrer constrição sob estímulo simpático que liberando noradrenalina pela expressão dos receptores $\alpha - 1$ ⁽²⁸⁾.

Pacientes com BOO alternam ciclos de isquemia e reperfusão^(23,45), o que resulta na geração de espécies reativa de oxigênio, causando proteólise e a liberação de cálcio intracelular livre. A ativação de fosfolipase induz a peroxidação lipídica da membrana e supra regulação de receptores muscarínicos com hiper atividade a cada contração do detrusor obstruído. A obstrução causa aumento da pressão do detrusor, durante micção, que leva a deterioração da função vesical. A isquemia, também, altera a expressão do fatores indutíveis por hipóxia (HIFs), que mediam o transporte de glicose, bem como dos genes envolvidos na sobrevivência celular e apoptose. Esses processos, por sua vez, resultam em danos às membranas celular dos miocitos e células neuronais, o resultado é prejuízo da função contrátil e da inervação^(28,38,40,45,56, 57).

A isquemia altera a sinalização purinérgica, associadas a aumentos significativos nas expressões purino receptores P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5 e P2X7; com alterações estruturais e funcionais. Na bexiga, cronicamente isquêmica, ocorre elevação das isoformas do receptor P2X. O aumento da expressão de P2X, que pode desempenhar um papel na hiperatividade vesical na diminuição da complacência^(58,59).

Como a maior parte do plexo nervoso aferente está localizado dentro da lâmina própria da bexiga, alterações na perfusão (isquemia) podem provocar alterações na sinalização aferente, causando denervação que estimula a

produção de **NGF** (Fator de Crescimento Neuronal), prejudicando o funcionamento vesical e causando LUTS.

4. Urotélio – não é apenas uma barreira, mas funciona como sensores, tal qual os neurônios, e liberam neurotransmissores⁽⁴⁷⁾. A idade, isquemia e comorbidades, provocam transtornos na função sensorial urotelial e no sistema colinérgico urotelial/suburotelial não neural e na sinalização purinérgica, onde a interrupção nas múltiplas interações entre diferentes tipos de células (neurônios, urotélio, células intersticiais, miócitos). Essa função de rede, quando lesada, representa um elemento central das disfunções do trato urinário^(28, 60,61,62).

5. Inervação – a inervação da pélvis é complexa e possui sobreposições de fibras entre os órgãos⁽⁶³⁾. O plexo pélvico dirige-se ao reto, vesícula seminal, bexiga, e próstata, cujos nervos contêm fibras aferentes e eferentes. As fibras aferentes são as **fibras A delta** (A δ) mielinizadas, que localizam-se, primariamente, dentro do músculo detrusor. Tais fibras transmitem as sensações de distensão e contração (*“normais”*) da micção, as quais mediam o reflexo da micção⁽⁶⁴⁾, são mecano receptores e respondem a distensão passiva e contração da musculatura. Para as **fibras C** desmielinizadas (respondem por estímulos mecânicos, térmicos e químicos), sugere-se que elas possam ter um mecanismo aferente comum. São essências nas sensações de armazenamento e reflexo da micção^(63, 65).

As fibras C podem ser classificadas em dois tipos diferentes: as capsaicina-sensível são críticas no desenvolvimento da sensibilização, mecânica e térmicas com hiperalgia do sistema nervoso central⁽⁶⁶⁾, e capsaicina-resistente, sendo mais numerosas que as A delta (A δ), tais fibras expressam vários receptores e apresentam reflexos segmentares poli sinápticos^(27,63,64,65,67,68,-70). Em condições normais as fibras sensitivas C têm “ponto de gatilho” mais alto que as fibras A δ , vinte vezes maior, mas em condições patológicas ou lesões, o “gatilho” é desmascarado, e as fibras C são recrutadas constituindo novas vias aferente funcionais, provocando sintomas de urgência urge-incontinência e possivelmente, dor vesical.

Isto significa que quando os mecanismos de dor aguda são ativados por um evento nociceptivo, bem como a ativação direta dos transdutores nociceptivos periféricos, a sensibilização desses transdutores também pode ocorrer aumentando a sinalização aferente. Aferências que normalmente não estão ativas também podem ser ativadas pela mudança e pode haver ativação dos chamados aferentes silenciosos^(64,71). O Fator de Crescimento Neuronal (**NGF**) é um neuro peptídeo considerado importante indutor de estímulos simpáticos e das fibras C e interage de maneira autocrina, paracrina e endócrina. Em pacientes com BOO, sua concentração está elevada⁽²⁹⁾; estudos mostram que as propriedades das fibras aferentes da bexiga apresentam receptores de volume e receptores silenciosos a irritantes intravesicais. O NGF reduz os limiares de estímulo da maioria desses receptores^(3,63,72).

6. “Síndrome UABs”: segundo “International Continence Society” (ICS) DU é definido como *“uma contração de redução da força e/ou duração, resultando em esvaziamento prolongado da bexiga e/ou falha na realização do esvaziamento completo dentro de um período de tempo normal”*. Porém, tem que se validar uma definição satisfatória para a entidade, Hipocontratilidade do Detrusor, presente em grande porcentagem em associação com HBP e BOO. Sabe-se que, em 9% a 48% dos homens e 12% a 45 % das mulheres, essa síndrome está presente⁽⁷³⁾, tornando ainda mais complexo o entendimento da fisiopatogenia da interação entre BOO por HBP e UABs.

O termo DU, foi primeiro usado por Abrams em 1980⁽⁷⁴⁾. O termo UAB é um diagnóstico de urodinâmica⁽⁷⁵⁾. Dificuldade e confusão surgem no diagnóstico correto do DU, pois no momento, ele só pode ser definido com precisão com base na pressão urodinâmica de fluxo, onde se usa o índice de contratilidades vesical (BCI), $BCI = p_{det}Q_{max} + 5Q_{max}$ ^(57,76,77). Sua etiologia exata não é conhecida, mas sabe-se que é multifatorial, origem muscular, nervosa (periférica e central), idiopática e interativa, com alteração na sinalização para uma contração coordenada. Sinalização insuficiente ou ambas podem levar uma contração do detrusor ineficiente^(57,76-78).

, Acredita-se que, alterações na sinalização aferente representa um papel principal^(3,27,38,57,75,79,80).

O conhecimento da DU e UAB, são fatores importantes em pacientes com LUTS e BOO devido a HBP, visto que são entidades pouco reconhecidas havendo uma sobreposição de sintomas da DU com BOO por HBP, dificultando ainda mais o diagnóstico e decisões na terapia. Isso porque se o paciente sofre com os sintomas de fluxo ou esvaziamento incompleto da bexiga, esses sintomas não devem ser considerados isoladamente como DU ou BOO, visto que ambas podem existir isoladamente ou em conjunto, e ainda mais BOO pode ser um dos fatores etiológicos de DU (Fig. 6)⁽⁷⁶⁾.

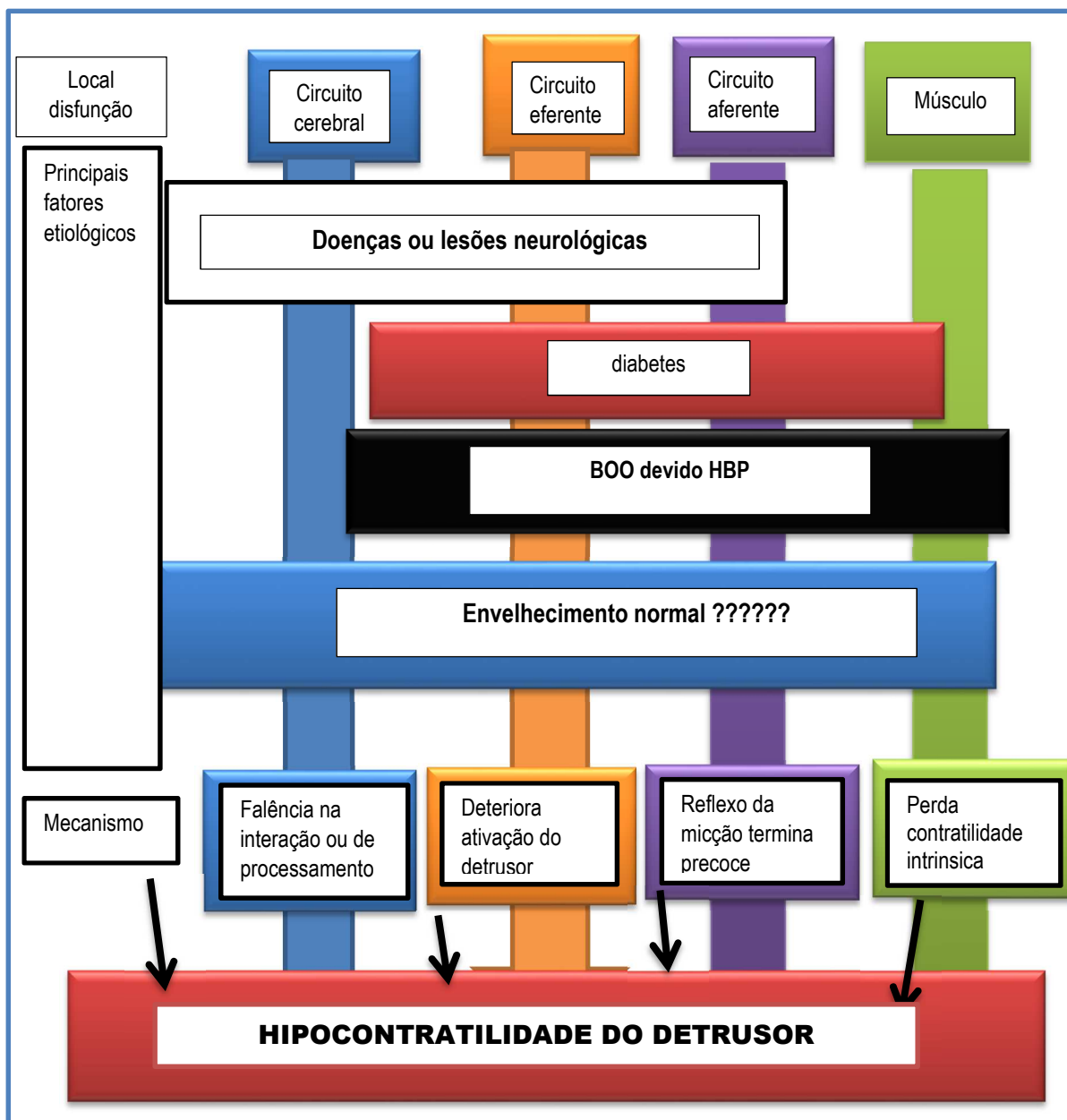


Figura 6. Fatores etiológicos da hipocontratilidade do detrusor⁽²¹⁾

A epidemiologia e prevalência na população da DU não é conhecida, uma vez que para o diagnóstico, é necessário um estudo urodinâmico, o que torna difícil na prática diária. Em um estudo com 1179 pacientes com LUTS, sem lesão neurológica, 40,2% dos homens e 13,3% das mulheres acima de 65 anos apresentam DU^(57,77). A urodinâmica, além de auxiliar no diagnóstico nesses pacientes, tem valor preditivo do tratamento cirúrgico⁽⁸¹⁾.

Constituem fatores de risco para DU: BOO persistente, retenção urinária, infecção, inflamação e idade^(79,82). Não está claro se as alterações do detrusor são a causa ou consequência de outros processos patológicos^(79, 82). Os sintomas LUTS aumentam com a idade, é difícil diferenciar entre sintomas “naturais” do envelhecimento e DU .

Em resumo, é sabido que BOO é um dos fatores etiológicos de isquemia vesical, levando a alteração funcional e aumentando riscos de infecções, como Lapides et al. em 1979 já salientava a importância da isquemia na fisiopatologia das infecções urinárias,

Os danos causados pela isquemia crônica no detrusor e nos nervos podem ser irreversíveis; além disso, diabetes, doenças neurológicas, doenças infecciosas, cirurgias pélvicas, fármaco terapia e aspectos inerentes da idade, podem apresentar sintomas de LUTS. Torna-se extremamente difícil à luz do conhecimento atual, saber o quanto a BOO é o maior responsável pelos sintomas e quando iniciar o tratamento e ainda mais o **tratamento precoce**. Infelizmente, a bexiga tem um repertório limitado de respostas⁽⁵⁷⁾.

Os modelos em animais se concentram em um único fator etiológico de cada vez, o que não permite extrapolar ao homem.

A avaliação e seleção dos pacientes para estabelecer critérios para o tratamento mais apropriado, é um desafio. A Urodinâmica é considerada o padrão ouro para diagnóstico BOO em pacientes com HBP. Entretanto, não é usado de rotina na propedêutica de BOO por HBP por ser um método invasivo, caro e pouco disponível no sistema público de saúde⁽⁸³⁻⁸⁶⁾.

Ferramentas diagnósticas não invasivas

Quadro Clínico

Apesar de haver vários *guidelines* ^(7,87,88), há uma coerência limitada entre eles, pois muitos não levam em conta prioridades sociais, tipo de assistência médica e fatores econômicos, ^(18,88-94) sugerindo que uma racionalização deveria primeiro ser aplicada ao método de desenvolvimento desses *guidelines*⁽⁹⁵⁾. Em estudo de 2011, Seth A. Strobe et al demonstrou que dentro dos Estados Unidos, apesar da disponibilidade de diretrizes de prática da AUA para cuidados com BPH, há grandes variações na utilização dos exames utilizados e na confiança dos *guidelines*^(94, 95-98).

Os sintomas clínicos não correspondem ao grau de obstrução, porque há o período compensatório do detrusor (Fig. 7)⁽⁹⁹⁾, razão pela qual existem tantos indicadores para o diagnóstico de BOO por HBP. A interpretação desses parâmetros, **isoladamente**, não oferecem sensibilidade e nem especificidade para diagnóstico preciso do grau da BOO e da capacidade compensatória do detrusor.

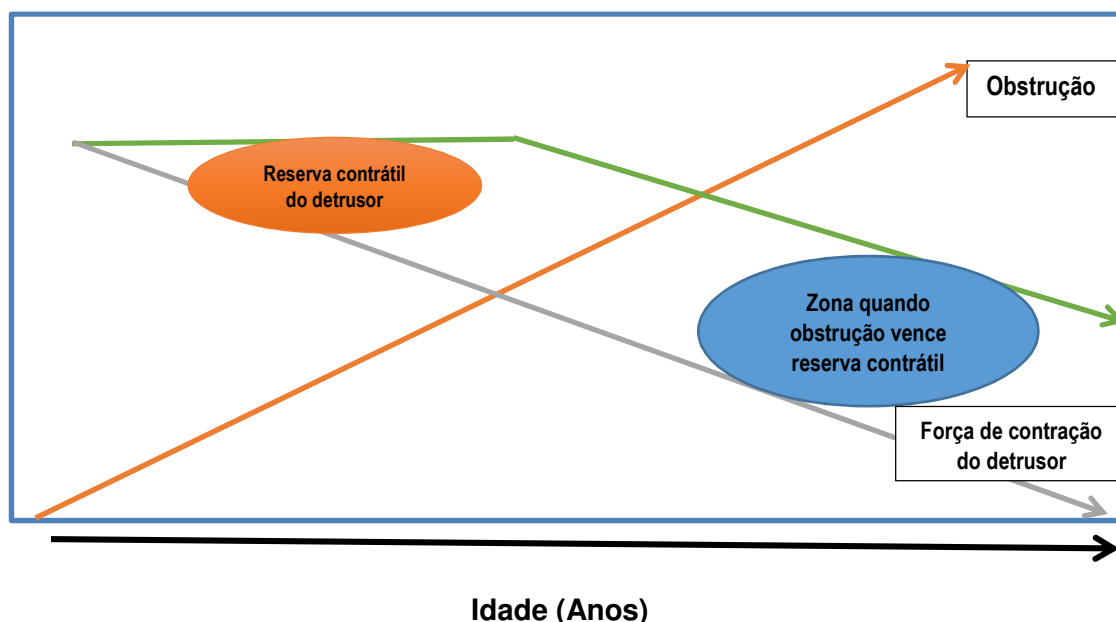


Figura 7. Relação entre a capacidade contrátil versus obstrução infravesical e idade, evidenciando que a reserva contrátil pode mascarar os sintomas

Assim, aplicando os princípios de hidrodinâmica em pacientes com BOO, pacientes com boa inervação e boa irrigação vesical, podem manter um fluxo urinário normal, sem sintomas obstrutivos, o que torna o diagnóstico precoce de BOO, praticamente, impossível.

Por serem sinais e sintomas sindrômicos; praticamente, (sete síndromes e nove patologias com sintomas muito semelhantes), somente com o quadro clínico, torna-se difícil distinguir essas patologias, fazendo com que a história clínica seja imprecisa para o **diagnóstico precoce**. É **muito importante**, do ponto de vista etiológico saber se entre BOO única ou juntamente com a idade e UAB e outras patologias, quais fatores causais dos sintomas, que podem coexistir,, e qual deles predomina na sintomatologia (Fig. 8)^(38,100).

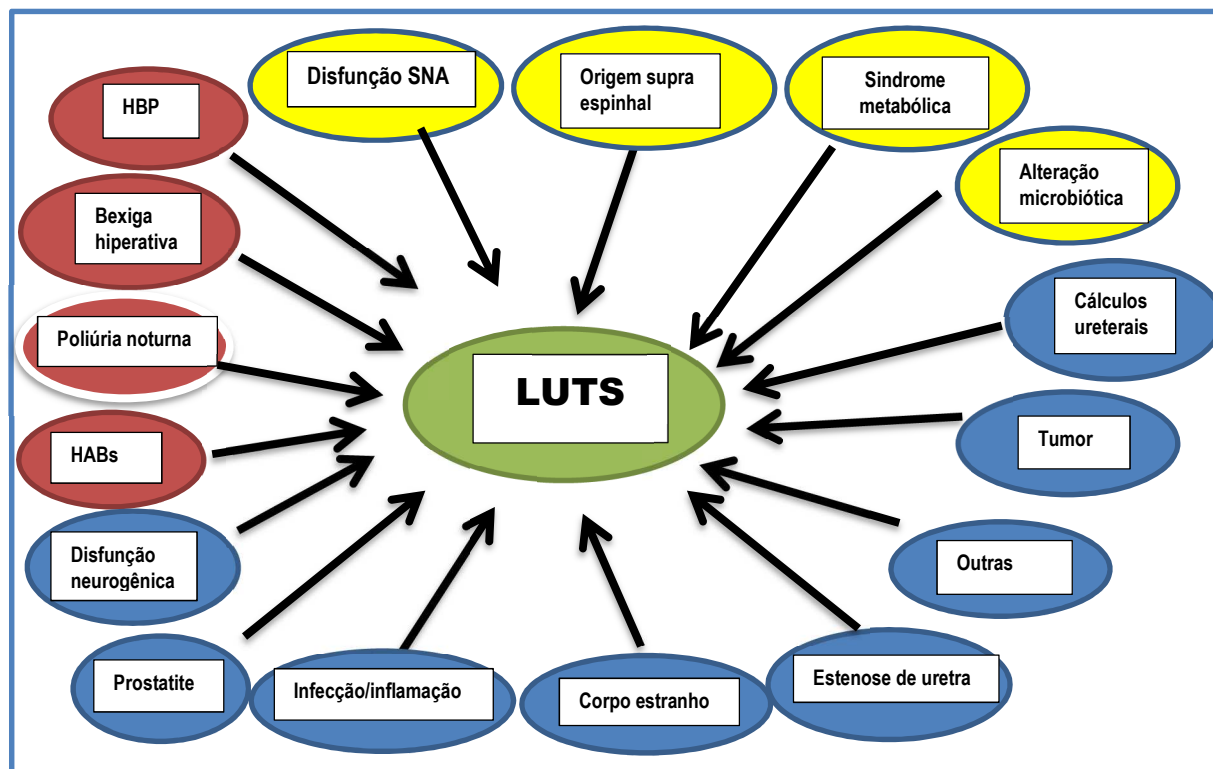


Figura 8. As várias síndromes e patologias que compõem o LUTS

Os sintomas obstrutivos são decorrentes do crescimento da próstata comprimindo a uretra prostática, cujo diagnóstico diferencial principal é a hipocontratividade do detrusor, muitas vezes impossível de fazê-lo somente clinicamente.

Sintomas irritativos e de armazenamento, são decorrentes de alterações no detrusor⁽¹⁰¹⁾ e nervosas e/ou ambas, incomodam mais e pioram mais a **qualidade de vida** que os sintomas obstrutivos. Podem ser decorrentes de outras patologias e síndromes, além da BOO, como: disfunção urotelial/suburotelial, hipocontratibilidade do detrusor, origem supra espinhal, síndrome metabólica, alteração da microbiota urinária, e disfunção do sistema nervoso autônomo⁽¹⁰²⁾.

Toque Retal

O toque retal é parte integrante do exame físico do homem, principalmente, em se tratando de doença prostática, tanto para triagem de câncer como na avaliação de HBP. **Nos informa sobre tamanho da próstata, consistência**, superfície presença ou ausência de sulco mediano ou nódulos. **Não fornece informações sobre a BOO e o grau de obstrução**, (Fig. 9)^(103, 104).

A “Equação de Poiseuille” demonstra que pequenas reduções no raio produzem grandes alterações na resistência.

$$R = 8 \eta l / \pi r^4$$

Equação de “Poiseuille”

R= resistência η = viscosidade da urina l= comprimento do vaso sanguíneo

r^4 = raio do vaso elevado à quarta potência,

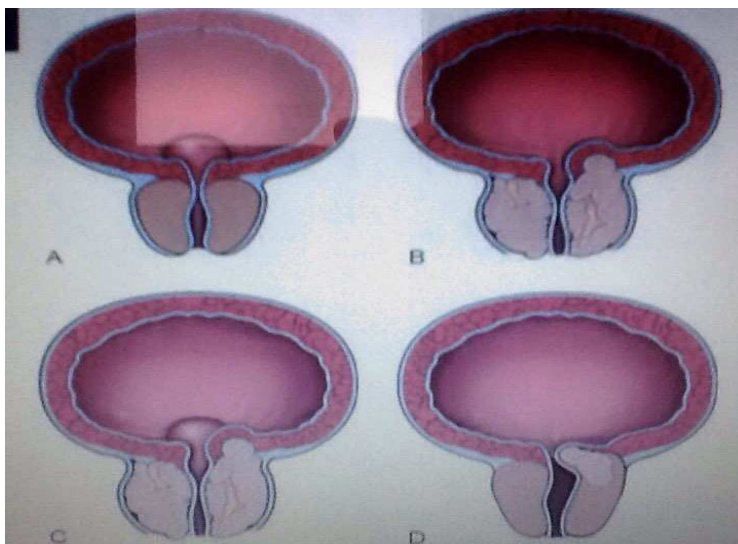


Figura 9. Exemplos de obstrução uretra prostática
Fonte: Banco imagens internet acesso dezembro 2018

Portanto, pequenas diminuições no calibre da uretra, vão ocasionar aumento considerável na resistência ao fluxo, já que a resistência é inversamente proporcional à quarta potência do raio (Fig. 9), o que explica porque tamanho da

próstata não é indicação de obstrução; o que torna o toque retal de pouco valor para diagnóstico de BOO.

IPSS (Escore Internacional de Sintomas Prostáticos)(Anexo 2)

Em 1992, o comitê da AUA criou e validou o “Escore Internacional de Sintomas *Prostáticos (IPSS)*, um questionário útil para avaliação clínica pré- e pós-tratamento, podendo ser aplicado até em analfabetos, com ajuda do profissional da saúde. Segundo Netto et al.⁽¹⁰⁴⁾, para países com diversidade de línguas e dialetos, pode ser usado “*Escore visual de sintomas prostáticos*” (VPSS)(Anexo 3) com boa correlação com ISSP. O VPSS é útil para determinar os sintomas do trato urinário, particularmente, em pacientes com educação limitada e baixo grau de alfabetização⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁹⁾.

IPSS é considerado um índice confiável e consistente, tendo sido novamente ratificados em 2017⁽¹¹⁰⁻¹¹⁴⁾. Os sintomas são considerados leves de 0 a 7, intermediários de 8 a 19 e severo de 20 a 35. As questões dois e quatro estão mais relacionadas a armazenamento e bexiga hiperativa⁽¹¹⁵⁾. É acompanhado de avaliação pelo paciente e de sua qualidade de vida (Qol), relativo aos seus sintomas urinários. IPSS e Qol são significativamente relacionados⁽¹¹⁶⁾.

Não encontramos correlação de IPSS com idade e peso da próstata, e deterioração da qualidade de vida, embora haja trabalhos na literatura demonstrando o contrário, isso devido a suas questões não estarem exclusivamente relacionadas com BOO^(117,118). Embora possa quantificar os sintomas, **não traduz a severidade da obstrução ou fator etiológico**^(116,119), parece não correlacionar com achados urodinâmicos de obstrução⁽¹¹⁹⁾, porém encontramos um trabalho que relata quando IPSS é maior que 28, existe 91% de probabilidade de obstrução⁽¹²⁰⁾.

A falta de correlação com outros parâmetros, limita sua utilização como critério isolado.

***(N-QOL), “Questionário Específico de Noctúria e Qualidade de Vida”*).(Anexo 4)⁽¹²¹⁾**

Para melhorar a avaliação da qualidade de vida pode-se usar outros parâmetros como produtividade, sono e vitalidade⁽¹²¹⁾. (Anexo 2 usado neste estudo), “Nocturia Specific Quality of Life questionnaire (*N-QOL*), “*Questionário Específico de Noctúria e Qualidade de Vida*”).

Noctúria, é um sintoma que tem forte impacto na qualidade de vida é definido com acordar a noite **mais** de uma vez para urinar, e seguido por dormir novamente. Segundo a ICS^(39,122), acordar uma vez não incomoda as pessoas⁽¹²³⁾.

Noctúria tem uma prevalência de 40% em homens acima de 60 anos. E está associada com maior risco de depressão, principalmente em mulheres, queda na produtividade, e saúde mental⁽¹²⁴⁾. É um dos sintomas de LUTS que mais incomodam as pessoas, não inclui acordar a noite por outras razões (barulho) e urinar por conveniência, que se chama “frequência noturna”. Definição sujeita ainda a debate⁽¹²²⁾.

Devido às suas várias causas⁽¹²⁵⁾, o diagnóstico e tratamento são desafios ao profissional. A definição de noctúria não leva em conta o grau de incômodo. Alguns autores, consideram que pacientes com noctúria tem maior mortalidade⁽¹²⁶⁾.

Como noctúria tem forte impacto na qualidade de vida, sua quantificação deve fazer parte da anamnese. Os questionários até então disponíveis, não são específicos para LUTS/QoL, para a isso, foi criado o “*Nocturia Specific Quality of Life Questionnaire (N-QOL)*; “*Questionário Específico de Noctúria e Qualidade de Vida*”)(Anexo 4). É composto de 13 itens com três domínios / sub escalas: um domínio de sono/energia que consiste em questões de 1 a 7, um domínio de quanto incomoda consistindo de cinco perguntas de 8 a 12 e uma questão global de QoL, a respeito da energia diurna e preocupação.

O NQOL, é um questionário que similarmente ao IPSS, não quantifica obstrução, mas ajuda, juntamente com IPSS e história clínica, avaliar o **impacto na qualidade de vida**, e não o grau da obstrução. Não pode ser usado isoladamente para definir o tratamento.

PSA

PSA deve ser utilizado de rotina em homens para triagem de pacientes para câncer de próstata e pode ser usado como fator preditivo de evolução da HBP. Pacientes com PSA maior 1,4 ng/ml e próstata maior que 40 gm mostraram crescimento progressivo e diminuição do fluxo urinário em quatro anos sendo importante para o tratamento precoce^{(127) (128)}.

O PSA apresenta especificidade de 70% e sensibilidade entre 65% e 70%, critério preditivo para homens com glândula aumentada (maior que 40gm) é 1,6ng/ml, 2ng/ml e 2,3ng/ml aos 50, 60 e 70 anos, respectivamente^(93,128). Para PSA de 2.1 - 2.5ng/ml, há 72% de chance da próstata ser maior que 30 gramas, para PSA no intervalo de 4,1-7,0ng/ml, houve 69% de chance de ter um volume > 40 cc e em homens com PSA > 10ng/ml houve 75% de chance de uma próstata > 50 cc. As taxas de crescimento anualizadas a partir de uma linha de base, foram de 0,7 ml / ano para PSA 0,2 a 1,3; 2,1 ng/ano para PSA 1,4 a 3,2 e 3,3 ml/ano para PSA 3,3 a 9,9ng./ml⁽¹²⁹⁾.

O PSA, além da triagem para câncer de próstata; **ajuda** na decisão de tratamento para pacientes **com risco de progressão e complicações**^(87,130). No entanto, **devido à grandes variações inter e intra indivíduo, usa-lo para decisões de tratamento em homens com LUTS é questionável**⁽¹³¹⁾. Portanto, como também demonstrado pela literatura, sua relação é com o tamanho da próstata e probabilidade de crescimento. Não se correlaciona com grau de obstrução ou fator etiológico do LUTS.

Ultrassom Transabdominal da Próstata

A ultrassonografia transabdominal da próstata,, é um exame de baixo custo e de fácil acesso em todo Brasil. Tem a desvantagem de ser operador dependente, porém pode trazer valiosas informações na propedêutica de HBP com BOO^(132,133). US transretal, pela inconveniência, não é recomendado na propedêutica de HBP.

O volume prostático é representativo e dado por: medida anteroposterior (altura) vezes medida látero - lateral (largura), vezes medida crânio - caudal (comprimento), vezes 0,524 vezes $\pi/6$ ($0,524 \times A \times L \times CC \times \pi/6$) (Fig. 10)^(134, 136), Como várias vezes enfatizado aqui, o volume não é indicativo de BOO⁽¹³⁶⁾, porém nos auxilia bastante na decisão do tipo de tratamento clínico apropriado, com droga única ou combinada ou, ainda, tratamento cirúrgico⁽⁸⁷⁾.



Figura 10. Medidas do volume prostático ao US transabdominal (Foto do autor)

A Protusão intravesical (PIV), causa distorção do colo vesical, com ruptura do afunilamento, distorcendo o fluxo laminar e levando a obstrução dinâmica da micção⁽¹³⁷⁾. Causa, também, obstrução anatômica, pode ser preditivo de obstrução e probabilidade de sucesso do tratamento⁽¹³⁸⁾. A medida PIV é um parâmetro de grande sensibilidade e especificidade para detectar obstrução infravesical em homens^(137, 139, 140), porém, não tem relação com o provável efeito obstrutivo dos lobos laterais⁽¹⁴¹⁾, Kim et al. mostraram sua relação positiva com bexiga hiperativa⁽¹⁴²⁾⁽¹⁴³⁾.

É medido em corte sagital usando transdutor convexo de 3 a 6 MHz traçando uma linha imaginária na base vesical. A bexiga deve conter de 150ml

a 200ml de urina e mede-se o topo da próstata até a base vesical (Figs. 11, 12, 13).

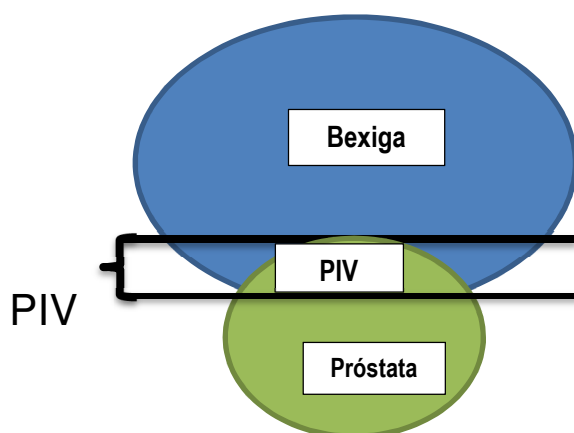


Figura 11. Esquema da PIV

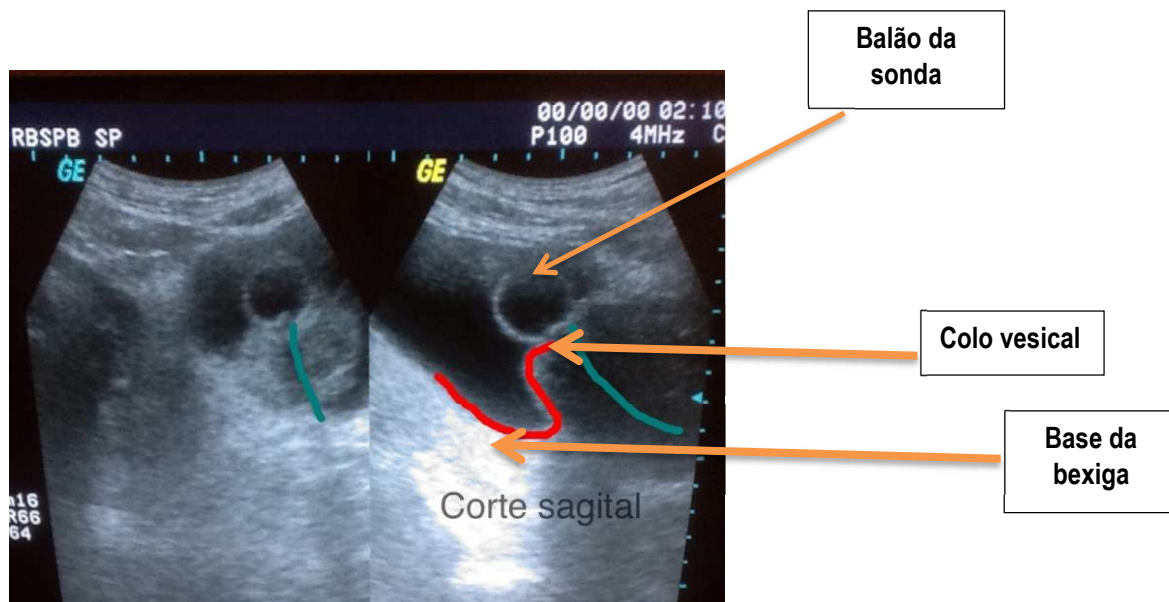


Figura 12. Paciente sondado mostrando a posição em que fica o colo vesical com a PIV, e sua relação com a base da bexiga Foto do autor



*Figura 13. PIV e Base da bexiga, corte sagital
Foto do autor*

Conforme proposto por Tan e Foo PIV, é graduado em grau I menor que 5mm, grau II de 5mm a 10mm e grau III maior que 10mm^(86,144,145). O grau III, apresenta uma sensibilidade de 90% e especificidade de 100% para BOO. **Poderia ser usado para tratamento precoce, entretanto, existem controvérsias na literatura**^(145,146). PIV apresenta valor preditivo positivo 100% e valor preditivo negativo de 36, 4%, para obstrução⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾. Correlaciona-se com obstrução⁽¹⁴⁶⁾, mas não com grau dos sintomas^(146,150).

Alguns autores, reconhecem que todos pacientes com PIV tem hiperplasia⁽¹⁵¹⁾; a proporção de estroma na PIV é de 96,7% grau I, 57,8 grau II e 21,4% grau III⁽¹⁵²⁾, isso pode justificar porque somente 50% dos pacientes,, mesmo com próstata menores que 40gm, mas PIV $\geq$ 10mm e PSA menor que 1,5ng/dL, não respondem a tratamento com α -1 bloqueador^(139,148,153).

O volume residual, pós miccional, (Fig. 14) é considerado um indicador de BOO. Tradicionalmente, usa-se abaixo 50ml normal, entre 50ml em 100ml duvidoso e acima de 100 ml significativo para obstrução.

Há falta de concordância nos valores de corte. Isso porque há vários fatores que podem influenciar o resultado do teste, tais como: falta de reprodutividade dos valores, alterações fisiológicas do volume residual grupo étnico, condições ambientais do exame (Parurese)⁽⁵⁾.

A fisiopatologia do volume residual não é bem compreendida, isso porque a interação da BOO com contratilidade do detrusor é complexa e a falta de volume residual pós miccional não exclui BOO e a deficiência da contratilidade do detrusor como causa primária do aumento do volume residual. Portanto, é impossível diagnosticar sem um estudo de pressão x fluxo. Altos volumes residuais refletem mais hipo contratilidade do detrusor que BOO^(154,155,156), o que torna essa ferramenta pouco sensível para decisão de terapêutica.

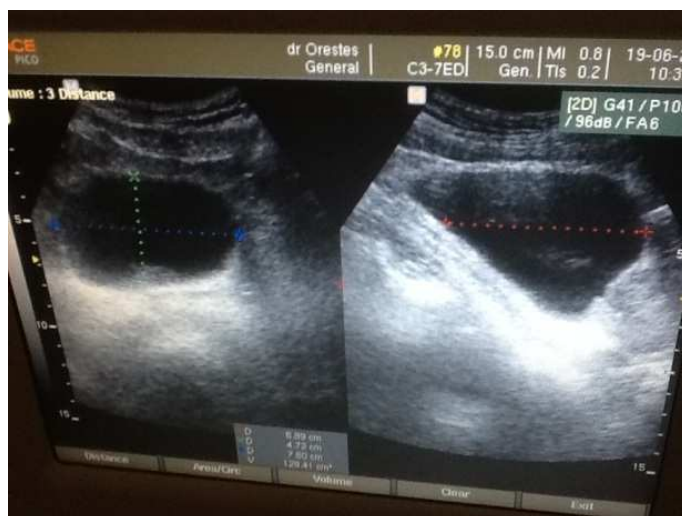


Figura 14. Medida volume residual (Foto do autor)

Urofluxometria Livre

O estudo de urofluxo livre é recomendado por não ser invasivo. Nos auxilia diferenciar pacientes normais de obstruídos^(157,158) e há tempos, é usado para triagem e investigação de BOO. Embora, seus achados não sejam específicos^(35,159), ele não distingue entre BOO e DUA⁽⁵⁶⁾. Com ele, calcula-se a taxa de micção pelo tempo (Fig. 15).



Figura 15. Aparelho para realizar fluxo livre. (Foto do autor)

O fluxo urinário é o resultado da contração dos músculos detrusores contra a resistência na uretra. A perda de energia devido ao atrito é de 70% no homem e 50% na mulher⁽¹⁶⁰⁾. Assim, o fluxo lento pode ser devido à menor contração do detrusor ou a maior resistência uretral, e fluxo “normal” pode ser devido a maior contração do detrusor mesmo com maior resistência uretral^(90,161). Por isso, o Qmax, deve ser analisado com precaução por não ter acurácia para diagnóstico de BOO^(35,42,142). Rosario et al. estudando pacientes entre 18 e 40 anos, sem patologias urinárias, encontrou Qmax de 25 em media (de 14–48) ml/sec^(36,160). Esse trabalho, nos traz uma ideia de que linha de corte do fluxo acima de 15ml/seg possa ser considerado “normal”, mas pesquisas demonstraram que 50% a 60% dos pacientes com Qmax de 15 a 20mL/s tem BOO e em 33% dos pacientes sabidamente com obstrução tem Qmax >15 mL/s⁽¹⁶²⁾. Devido a enorme variabilidade encontrada entre os homens, é difícil estabelecer valores que possam ser considerados como normais⁽³⁵⁾; o volume urinado diminui em função da idade⁽¹⁶³⁾. Como o pico de fluxo depende da idade e do volume urinado⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾, um volume adequado para maior confiabilidade deve ser aproximadamente que 150ml. Assim e para volumes miccionais menores que 150ml pode ser somente considerado como provável tendência a obstrução⁽¹⁶⁷⁾.

Por exemplo, usando princípios de hidrodinâmica, com um bocal estreito em uma mangueira, faz a água sair mais rápido. Se a água está aumentando sua velocidade em uma parte estreita, ela também está ganhando energia cinética, e, se uma porção do fluido está aumentando sua velocidade, algo externo ao fluido deve estar realizando trabalho sobre ele^(168,169). **Em nosso caso, é a contração do detrusor, assim em BOO por HBP tem que haver maior esforço do detrusor com aumento no consumo de oxigênio para se manter o fluxo “normal”.**

Um fluxo menor que 10 ml/seg, possui especificidade de 70% sensibilidade 47%⁽¹⁷⁰⁾, um valor preditivo positivo de 70%. Outros trabalhos apresentam uma acurácia de 84% em pacientes com sintomas leves e de 93% e 94 %, para pacientes com sintomas moderados e severos, respectivamente⁽¹⁷¹⁾. Dez ml/seg é a linha de corte mais aceita, como sugestiva de BOO. Para pacientes idosos assintomáticos fica difícil a interpretação e correlação da diminuição do fluxo com obstrução⁽¹⁷¹⁾⁽¹⁷²⁾. Mais uma vez, estamos diante de um exame preditivo que não pode ser usado, isoladamente, para se definir BOO.

Encontramos em nosso trabalho, uma relação fraca entre os vários parâmetros usados para diagnóstico de HBP com BOO, vários estudos da literatura, têm demonstrado que não há um método único que consiga distinguir entre os vários fatores etiológicos de LUTS no homem⁽¹⁷³⁾. Os vários parâmetros usados tem uma interação complexa e relação pobre com prognóstico como também, não levam em consideração comorbidades que são causas e fatores de risco para deterioração do detrusor^(117,174,175, 176, 177,178).

Pacientes com alterações bioquímicas e histológicas que não apresentarem sintomas na consulta, já pode ser demasiado tarde para recuperação funcional do detrusor, tornando o tratamento precoce difícil (Fig. 16).

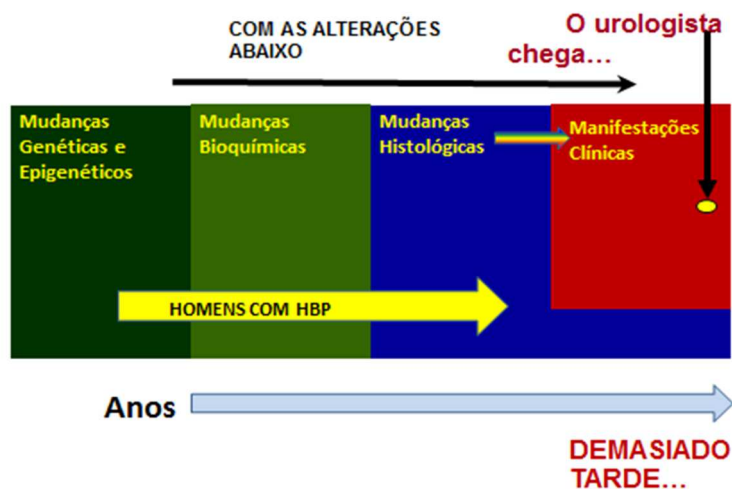


Figura 16. Alterações que ocorrem em homens com LTUS até chegar ao urologista

Atualmente o diagnóstico e tratamento da BOO por HBP, com excessão dos casos clássicos, citados anteriormente, **na prática clínica diária é bastante empírico**, devido à complexidade dos fatores etiológicos, existência de comorbidades, fatores comportamentais⁽¹⁶⁾ que compartilham mesmos sintomas, e a pouca especificidade das ferramentas não invasivas usadas para diagnóstico de BOO por HBP.

Atualmente, na **prática clínica diária**, nos baseamos em exames que somente podem ser preditivos. Até onde sabemos, não existem na literatura, trabalhos que tentam correlacionar todos os parâmetros não invasivos usados para diagnóstico de BOO. Existem trabalhos que são individualizados e apresentam valores preditivos relativamente baixo para afirmarmos, com certeza, a presença de BOO, e ,algumas vezes, são controversos quanto à linha de corte^(93,119, 128,145,146,147-149,154-156,162,174).

Devemos incorporar o conceito de tratamento precoce antes da deterioração do detrusor, a fim de evitar essas complicações que muito afetam a qualidade de vida. As ferramentas disponíveis isoladamente, não nos permitem afirmar que há BOO. Elas devem ser analisadas, **TODAS**, em conjunto para tomada de decisão.

Acreditamos, que novos estudos devem avaliar resultados dos tratamentos atuais da BOO por HBP, para cada subpopulação de pacientes com LUTS por BOO. Considerando as comorbidades, particularmente à medida que avançamos para a era da fármaco terapia combinada, um tratamento individualizado ao invés de um tamanho serve todos (“one size fits all”).

5. Conclusões

5.1. O início de tratamento clínico ou precoce é bastante empírico.

5.2. Não foi possível a criação de um algoritmo lógico, objetivo e seguro para o início do tratamento .

6.Referências Bibliográficas

1. Klenk J, Rapp K, Buchele G, Keil U, Weiland SK. Increasing life expectancy in Germany: quantitative contributions from changes in age- and disease-specific mortality. Eur J Public Health. 2007; 17(6):587-92.
2. Camargos MC, Perpetuo IH, Machado CJ. [Life expectancy with functional disability in Iderly persons in Sao Paulo, Brazil]. Rev Panam Salud Publica. 2005;17(5-6):379-86.
3. van Koeveringe GA, Rademakers KL, Birder LA, Korstanje C, Daneshgari F, Ruggieri MR, et al. Detrusor underactivity: Pathophysiological considerations, models and proposals for future research. ICI-RS 2013. Neurourol Urodyn 2014;33(5):591-6.
4. Beltrame F, Ferreira FT, Lorenzetti F, Dambros M, Bisogni S, Dambros M. Bladder function in obstructed men - does age matter? The aging male. J Int Soc Study Aging Male. 2015; 18(3): 143-8.
5. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. Neurourol Urodyn 2019.
6. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. Neurourol Urodyn 2011; 30(3):292-301.

7. BPH Surgical Management Website 061118.pdf>.AUA.org
8. Sciarra F, Toscano V. Role of estrogens in human benign prostatic hyperplasia. *Arch Androl* 2000; 44(3):213-20.
9. Ho CK, Habib FK. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nature Rev Urol* 2011; 8(1):29-41.
10. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation. Res Biol Diversity*. 2011; 82(4-5):261-71.
11. Macoska JA. Chemokines and BPH/LUTS. *Differentiation. Res Biol Diversity*. 2011; 82(4-5):253-60.
12. Ricke WA, Macoska JA, Cunha GR. Developmental, cellular and molecular biology of benign prostatic hyperplasia. *Differentiation. Res Biol Diversity*. 2011; 82(4-5):165-7.
13. McLaren ID, Jerde TJ, Bushman W. Role of interleukins, IGF and stem cells in BPH. *Res Biol Diversity*. 2011; 82(4-5):237-43.
14. Azab S. The impact of atherosclerosis on lower urinary tract function. The aging male. *Int Soc Study Aging Male*. 2013; 16(3):108-11.
15. Donnelly BJ, Lakey WH, McBlain WA. Estrogen receptor in human benign prostatic hyperplasia. *J Urology*. 1983; 130(1):183-7.
16. Kozlowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Azadzoi KM. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J Urology*. 2001; 165(3):1019-26.
17. Ikari O, Sanches BCF, Alonso JCC, Simoes FA, Rejowski RF, Laranja WW, et al. Is there room for behavioral and modifiable health-related targets in the

- lower urinary tract symptoms' scenario. *World J Urology*. 2017; 35(9):1451-4.
18. Juliao AA, Plata M, Kazzazi A, Bostanci Y, Djavan B. American Urological Association and European Association of Urology guidelines in the management of benign prostatic hypertrophy: revisited. *Curr Opin Urology*. 2012; 22(1):34-9.
 19. Mawhinney MG. Etiological considerations for the growth of stroma in benign prostatic hyperplasia. *Federation Proceedings*. 1986; 45(11):2615-7.
 20. Pradhan BK, Chandra K. Morphogenesis of nodular hyperplasia-prostate. *J Urology*. 1975; 113(2):210-3.
 21. Campbell`s-11Th (1).pdf>.
 22. Chen S, Zhang HY, Zhang N, Li WH, Shan H, Liu K, et al. Treatment for chronic ischaemia-induced bladder detrusor dysfunction using bone marrow mesenchymal stem cells: an experimental study. *Int J Molecular Med* 2012;29(3):416-22.
 23. Yamaguchi O, Nomiya M, Andersson KE. Functional consequences of chronic bladder ischemia. *Neurouro Urodyn*. 2014; (331):54-8.
 24. Olesen CR, Nielsen JH, Mortensen RN, Boggild H, Torp-Pedersen C, Overgaard C. Associations between follow-up screening after gestational diabetes and early detection of diabetes-a register based study. *BMC Public Health*. 2014; 14:841.
 25. Black JA, Sharp SJ, Wareham NJ, Sandbaek A, Rutten GE, Lauritzen T, et al. Change in cardiovascular risk factors following early diagnosis of type 2 diabetes: a cohort analysis of a cluster-randomised trial. *The British journal of general practice*. *J Royal Coll General Practs*. 2014; 64(621):e208-16.

26. Yoshida M, Yamaguchi O. Detrusor Underactivity: The Current Concept of the Pathophysiology. Lower urinary tract symptoms. 2014; 6(3):131-7.
27. Andersson KE, Boedtkjer DB, Forman A. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction. Therap Adv Urology. 2017; 9(1):11-27.
28. Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. Nat Clin Pract Urol. 2006; 3(2):101-10.
29. Valentini FA, Zimmern PE, Besson GR, Nelson PP. Modelized analysis of pressure-flow studies of patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. Neurourol Urodyn 2003; 22(1):45-53.
30. De Nunzio C, Cindolo L, Gacci M, Pellegrini F, Carini M, Lombardo R, et al. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic enlargement: a possible link to storage symptoms. Urology. 2014; 84(5):1181-7.
31. Parsons JK, Sarma AV, McVary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. J Urology. 2009;182(6 Suppl):S27-31.
32. Nandeesh H. Benign prostatic hyperplasia: dietary and metabolic risk factors. Int Urol Nephrol. 2008; 40(3):649-56.
33. Chancellor MB. The overactive bladder progression to underactive bladder hypothesis. International urology and nephrology. 2014;46 Suppl 1:S23-7.
34. Zambon JP, Batezini NS, Karam AJ, Jr., Conceicao RD, Carvalho JA, Almeida FG. Uroflowmetry in a large population of Brazilian men submitted to a health check up program and its correlation with IPSS and prostate size. Int Braz J Urol 2013; 39(6):841-6.

35. Schafer W. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia (BPH). *Arc Italiano Urol, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia*. 1993;6 5(6):599-613.
36. Rosario DJ, Woo HH, Chapple CR. Definition of normality of pressure-flow parameters based on observations in asymptomatic men. *Neurol Urodyn* 2008; 27(5):388-94.
37. Osman NI, Chapple CR. Contemporary concepts in the aetiopathogenesis of detrusor underactivity. *Nat Rev Urol* 2014;11(11):639-48.
38. Tyagi P, Smith PP, Kuchel GA, de Groat WC, Birder LA, Chermansky CJ, et al. Pathophysiology and animal modeling of underactive bladder. *Int Urol Nephrology*. 2014;46 Suppl 1:S11-21.
39. Andersson KE. The many faces of impaired bladder emptying. *Curr Opinion Urology* 2014; 24(4):363-9.
40. Schafer W. Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17(3):553-66.
41. Ding YY, Lieu PK, Choo PW. Use of the uroflow study in the diagnosis of bladder outlet obstruction in elderly men. *Med J Malaysia*. 1998;53(3):209-16.
42. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *Nat Rev Urology*. 2016; 13(2):108-19.
43. Yeniel AO, Ergenoglu AM, Meseri R, Ari A, Sancar C, Itil IM. Systemic atherosclerosis and voiding symptom. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210:306-9.

44. Pereira ML, D'Ancona C A, Rojas-Moscoso JA, Ramos ACF, Monica FZ, Antunes E. Effects of nitric oxide inhibitors in mice with bladder outlet obstruction. *Int Braz J Urol* 2017; 43(2):356-66.
45. Xu YF, Liang ZJ, Kuang ZJ, Chen JJ, Wu J, Lu XE, et al. Effect of Suo Quan Wan on the bladder function of aging rats based on the beta-adrenoceptor. *Exp Ther Med* 2017; 13(6):3424-32.
46. Sun Y, Chai TC. Role of Purinergic Signaling in Voiding Dysfunction. *Curr Bladder Dysf Reports*. 2010; 5(4):219-24.
47. Kirschstein T, Sahre T, Kernig K, Protzel C, Porath K, Kohling R, et al. Inverse relationship of Rho kinase and myosin-light chain kinase expression in the aging human detrusor smooth muscle. *BMC Urology*. 2015;15:104.
48. Mori K, Noguchi M, Tobu S, Sato F, Mimata H, Tyagi P, et al. Age-related changes in bladder function with altered angiotensin II receptor mechanisms in rats. *Neurol Urodyn* 2016;35(8):908-13.
49. Smith PP. Aging and the underactive detrusor: a failure of activity or activation? *Neurol Urodyn* 2010;29(3):408-12.
50. Wettschureck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology. *J Molecular Med (Berlin, Germany)*. 2002;80(10):629-38.
51. Amano M, Nakayama M, Kaibuchi K. Rho-kinase/ROCK: A key regulator of the cytoskeleton and cell polarity. *Cytoskeleton (Hoboken, NJ)*. 2010; 67(9):545-54.
52. Gomez-Pinilla PJ, Pozo MJ, Camello PJ. Aging differentially modifies agonist-evoked mouse detrusor contraction and calcium signals. *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2011;33(1):81-8.

53. Gacci M, Corona G, Sebastianelli A, Serni S, De Nunzio C, Maggi M, et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urology*. 2016.
54. McVary KT, McKenna KE. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Reports*. 2004; 5(4):251-7.
55. King AL, Polhemus DJ, Bhushan S, Otsuka H, Kondo K, Nicholson CK, et al. Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent. *Proc Nat Acad Sci United States Am* 2014;111(8):3182-7.
56. Aldamanhori R, Chapple CR. Underactive bladder, detrusor underactivity, definition, symptoms, epidemiology, etiopathogenesis, and risk factors. *Curr Opinion Urology* 2017; 27(3):293-9.
57. Zhang Q, Siroky M, Yang JH, Zhao Z, Azadzoi K. Effects of ischemia and oxidative stress on bladder purinoceptors expression. *Urology*. 2014; 84(5):1249.e1-7.
58. Theobald RJ, Jr. Purinergic and cholinergic components of bladder contractility and flow. *Life Sciences*. 1995;56(6):445-54.
59. Sacco E. Physiopathology of overactive bladder syndrome. *Urologia*. 2012;79(1):24-35.
60. Weller J, Pose M, Protzel C, Mader F, Porath K, Kohling R, et al. Age-related decrease of adenosine-mediated relaxation in rat detrusor is a result of A2B receptor downregulation. *Int J Urology* 2015; 22(3):322-9.
61. Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA. Cross-talk and sensitization of bladder afferent nerves. *Neurol Urodyn* 2010; 29(1):77-81.

62. de Groat WC, Yoshimura N. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. *Handbook Exper Pharmacol* 2009(194):91-138.
63. de Groat WC, Yoshimura N. Changes in afferent activity after spinal cord injury. *Neurol Urodyn* 2010;29(1):63-76.
64. Aizawa N, Homma Y, Igawa Y. Effects of L-arginine, mirabegron, and oxybutynin on the primary bladder afferent nerve activities synchronized with reflexic, rhythmic bladder contractions in the rat. *Neurol Urodyn* 2015; 34(4):368-74.
65. Kim YI, Na HS, Han JS, Hong SK. Critical role of the capsaicin-sensitive nerve fibers in the development of the causalgic symptoms produced by transecting some but not all of the nerves innervating the rat tail. *J Neur* 1995; 15(6):4133-9.
66. Mazieres L, Jiang CH, Lindstrom S. Recurrent inhibition of the bladder C fibre reflex in the cat and its response to naloxone. *J Physiol* 2006;575(Pt 2):603-15.
67. Juszczak K, Ziomber A, Wyczolkowski M, Thor PJ. Urodynamic effects of the bladder C-fiber afferent activity modulation in chronic model of overactive bladder in rats. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(4):85-91.
68. Fujihara A, Ukimura O, Iwata T, Miki T. Neuroselective measure of the current perception threshold of A-delta and C-fiber afferents in the lower urinary tract. *Int J Urology* 2011; 18(5):341-9.
69. Xiao Z, Rogers MJ, Shen B, Wang J, Schwen Z, Roppolo JR, et al. Somatic modulation of spinal reflex bladder activity mediated by nociceptive bladder afferent nerve fibers in cats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(6):F673-9.
70. Campbell`s-11Th.pdf.E-Book

71. Yoshioka K, Tanahashi M, Takeda M, Masuda N. Induction of Bladder Overactivity by Nerve Growth Factor in Testes in Rats: Possible Neural Crosstalk Between the Testes and Urinary Bladder. *Lower Urinary Tract Symptoms* 2016;8(1):62-7.
72. Osman NI, Chapple CR, Abrams P, Dmochowski R, Haab F, Nitti V, et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urology*. 2014; 65(2):389-98.
73. Abrams PH. Investigation of postprostatectomy problems. *Urology*. 1980; 15(2):209-12.
74. Chapple CR, Osman NI, Birder L, van Koevinge GA, Oelke M, Nitti VW, et al. The underactive bladder: a new clinical concept? *Eur Urology*. 2015; 68(3):351-3.
75. Smith PP. Pathophysiology of the Underactive Bladder: Evolving New Concepts. *Curr Bladder Dysf Reports* 2017;12(1):35-41.
76. Ahmed A, Farhan B, Vernez S, Ghoniem GM. The challenges in the diagnosis of detrusor underactivity in clinical practice: A mini-review. *Arab J Urol* 2016; 14(3):223-7.
77. Smith PP, Birder LA, Abrams P, Wein AJ, Chapple CR. Detrusor underactivity and the underactive bladder: Symptoms, function, cause-what do we mean? ICI-RS think tank 2014. *Neurol Urodyn* 2016; 35(2):312-7.
78. Aggarwal H, Zimmern PE. Underactive Bladder. *Curr Urol Reports*. 2016; 17(3):17.
79. Kerdraon J, Peyronnet B, Game X, Fatton B, Haddad R, Hentzen C, et al. Pathophysiology of detrusor underactivity in the elderly. *Progres Urologie* 2017; 27(7):402-12.

80. Machino R, Kakizaki H, Ameda K, Shibata T, Tanaka H, Matsuura S, et al. Detrusor instability with equivocal obstruction: A predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurol Urodyn* 2002; 21(5):444-9.
81. Cohn JA, Brown ET, Kaufman MR, Dmochowski RR, Reynolds WS. Underactive bladder in women: is there any evidence? *Curr Opinion Urology*. 2016; 26(4):309-14.
82. Dmochowski RR. Bladder outlet obstruction: etiology and evaluation. *Rev Urology*. 2005; 7 Suppl 6:S3-s13.
83. Lim KB, Ho H, Foo KT, Wong MY, Fook-Chong S. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. *Int J Urology* 2006; 13(12):1509-13.
84. Kim M, Cheeti A, Yoo C, Choo M, Paick JS, Oh SJ. Non-invasive clinical parameters for the prediction of urodynamic bladder outlet obstruction: analysis using causal Bayesian networks. *PLoS One*. 2014;9(11):e113131.
85. Krivoborodov GG, Efremov NS, Bolotov AD. [Ultrasound indicators of the prostate, urinary bladder and uroflowmetry parameters in the diagnosis of infravesical obstruction in men with benign prostatic hyperplasia]. *Urologia*. 2017(5):9-14.
86. Benign-Prostatic-Hyperplasia (1).pdf.AUA.org
87. Gratzke C, Bachmann A, Descaseaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urology* 2015; 67(6):1099-109.

88. Castineiras Fernandez J, Cozar Olmo JM, Fernandez-Pro A, Martin JA, Brenes Bermudez FJ, Naval Pulido E, et al. Referral criteria for benign prostatic hyperplasia in primary care. *Actas Urol Esp* 2010; 34(1):24-34.
89. Descazeaud A, Robert G, Delongchamps NB, Cornu JN, Saussine C, Haillet O, et al. Initial assessment, follow-up and treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: guidelines of the LUTS committee of the French Urological Association. *Prog Urol* 2012; 22(16):977-88.
90. Kaplan SA, Olsson CA, Te AE. The American Urological Association symptom score in the evaluation of men with lower urinary tract symptoms: at 2 years of followup, does it work? *J Urology* 1996;155(6):1971-4.
91. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urology* 2014; 65(1):124-37.
92. Singapore Urological Association Clinical Guidelines for Male Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia. *Sing Med J* 2017; 58(8):473-80.
93. [Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf.AUA.org](#)
94. Irani J, Brown C, Van der Meulen J, Emberton M. International comparison of guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia: use of a validated generic tool. *Prog Urol* 2004;14(1):29-32.
95. Strobe SA, Elliott SP, Saigal CS, Smith A, Wilt TJ, Wei JT. Urologist compliance with AUA best practice guidelines for benign prostatic hyperplasia in Medicare population. *Urology*. 2011;78(1):3-9.

96. Netto NR, Jr., de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology* 1999; 53(2):314-6.
97. Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urology* 2013; 64(1):118-40.
98. Aganovic D, Spahovic H, Prcic A, Hadziosmanovic O. Bladder outlet obstruction number: a good indicator of infravesical obstruction in patients with benign prostatic enlargement? *Bos J Basic Med Scie.* 2012; 12(3):144-50.
99. Van Koeveringe GA, Rademakers KL. Factors impacting bladder underactivity and clinical implications. *Italian J Urol Nephrol* 2015; 67(2):139-48.
100. Smith PP, DeAngelis A, Kuchel GA. Detrusor expulsive strength is preserved, but responsiveness to bladder filling and urinary sensitivity is diminished in the aging mouse. *Am J Physiol Reg Integ Comp Physiol* 2012; 302(5):R577-86.
101. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urology* 2019; 75(6):988-1000.
102. Blasco Casares FJ, Saladie Roig JM, Bayona Arenas S, Ponce de Leon Castell I. Ambulatory diagnosis of prostatic growth. Analysis of the basic methods to determine its benign or malignant nature. *Actas Urol Esp.* 1990; 14(4):274-6.

103. Guirrassy S, Koulibaly M, Diallo MB. Anatomoclinical study of prostate benign tumors a the urology service of the CHU Ignace Deen. *Ann D'urologie*. 2001; 35(3):159-61.
104. Netto Junior NR, de Lima ML. The influence of patient education level on the International Prostatic Symptom Score. *J Urology*. 1995; 154(1):97-9.
105. Roy A, Singh A, Sidhu DS, Jindal RP, Malhotra M, Kaur H. New Visual Prostate Symptom Score versus International Prostate Symptom Score in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Prospective Comparision in Indian Rural Population. *Nigerian J Surg* 2016; 22(2):111-7.
106. Afriansyah A, Gani YI, Nusali H. Comparison between visual prostate symptom score and international prostate symptom score in males older than 40 years in rural Indonesia. *Prost Int* 2014;2(4):176-81.
107. Heyns CF, Steenkamp BA, Chiswo J, Stellmacher GA, Fortsch HE, Van der Merwe A. Evaluation of the visual prostate symptom score in a male population with great language diversity and limited education: a study from Namibia. *South African Med J* 2014; 104(5):353-7.
108. Park YW, Lee JH. Correlation between the visual prostate symptom score and international prostate symptom score in patients with lower urinary tract symptoms. *Int Neurourol J*. 2014;18(1):37-41.
109. Selekman RE, Harris CR, Filippou P, Chi T, Alwaal A, Blaschko SD, et al. Validation of a Visual Prostate Symptom Score in Men With Lower Urinary Tract Symptoms in a Health Safety Net Hospital. *Urology* 2015; 86(2):354-8.
110. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148(5):1549-57.

111. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Correlation of the American Urological Association symptom index with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. *J Urology* 1992; 148(5):1558-63.
112. O'Leary MP, Barry MJ, Fowler FJ, Jr. Hard measures of subjective outcomes: validating symptom indexes in urology. *J Urol* 1992; 148(5):1546-8.
113. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. *Med Care* 1995; 33(4 Suppl):As145-55.
114. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary M P, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 2017; 197(2s):S189-s97.
115. van Venrooij GE, Boon TA, de Gier RP. International prostate symptom score and quality of life assessment versus urodynamic parameters in men with benign prostatic hyperplasia symptoms. *J Urol* 1995; 153(5):1516-9.
116. Russo F, Di Pasquale B, Romano G, Vicentini C, Manieri C, Tubaro A, et al. International prostate symptom score: comparison of doctor and patient. *Arch Ital Urol Androl* 1998; 70(3 Suppl):15-24.
117. Sciarra A, D'Eramo G, Casale P, Loreto A, Buscarini M, Di Nicola S, et al. Relationship among symptom score, prostate volume, and urinary flow rates in 543 patients with and without benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1998; 34(2):121-8; discussion 9.
118. Favilla V, Cimino S, Castelli T, Madonia M, Barbagallo I, Morgia G. Relationship between lower urinary tract symptoms and serum levels of

sex hormones in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2010; 106(11):1700-3.

119. Nitti VW, Kim Y, Combs AJ. Correlation of the AUA symptom index with urodynamics in patients with suspected benign prostatic hyperplasia. *Neurol Urodyn* 1994; 13(5):521-7.
120. Netto Junior NR, D'Ancona CA, de Lima ML. Correlation between the International Prostatic Symptom Score and a pressure-flow study in the evaluation of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996; 155(1):200-2.
121. Chartier-Kastler E, Tubaro A. The Measurement of Nocturia and Its Impact on Quality of Sleep and Quality of Life in LUTS/BPH. *Eur Urol Supp* 5(1):3-11.
122. van Doorn B, Bosch JL. Nocturia in older men. *Maturitas* 2012;71(1):8-12.
123. Tikkinen KA, Johnson TM, 2nd, Tammela TL, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. *Eur Urology* 2010; 57(3):488-96.
124. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Norgaard JP, Rosen RC, McKinlay JB. Nocturia and quality of life: results from the Boston area community health survey. *Eur Urology* 2012; 61(1):78-84.
125. Udo Y, Nakao M, Honjo H, Ukimura O, Kitakoji H, Miki T. Sleep duration is an independent factor in nocturia: analysis of bladder diaries. *BJU international*. 2009;104(1):75-9.
126. van Doorn B, Kok ET, Blanker MH, Westers P, Bosch JL. Mortality in older men with nocturia. A 15-year followup of the Krimpen study. *J Urology* 2012; 187(5):1727-31.

127. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999; 54(4):662-9.
128. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53(3):581-9.
129. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urology*. 2000; 163(1):13-20.
130. Mochtar CA, Kiemeny LA, Laguna MP, van Riemsdijk MM, Barnett GS, Debruyne FM, et al. Prognostic role of prostate-specific antigen and prostate volume for the risk of invasive therapy in patients with benign prostatic hyperplasia initially managed with alpha1-blockers and watchful waiting. *Urology* 2005; 65(2):300-5.
131. Hedelin H, Johansson N, Stroberg P. Relationship between benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms and correlation between prostate volume and serum prostate-specific antigen in clinical routine. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39(2):154-9.
132. Yang CH, Wang SJ, Lin AT, Jen YM, Lin CA. Evaluation of prostate volume by transabdominal ultrasonography with modified ellipsoid formula at different stages of benign prostatic hyperplasia. *Ultras Med Biol* 2011; 37(2):331-7.
133. Qi J, Yu YJ, Huang T, Xu D, Jiao Y, Kang J, et al. Comparison of the predictive value between ultrasonography and urodynamics for the efficacy

of transurethral resection of prostate in benign prostatic hyperplasia patients. *Chinese Med J* 2012; 125(9):1536-41.

134. Azulay DO, Murphy P, Graham J. The accuracy of prostate volume measurement from ultrasound images: a quasi-Monte Carlo simulation study using magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2013; 37(7-8):628-35.
135. Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, Pinggera GM, Steppan I, Rehder P, et al. Ultrasound of the prostate. *Int Cancer Imag Soc* 2010; 10:40-8.
136. Hossain AK, Alam AK, Habib AK, Rashid MM, Rahman H, Islam AK, et al. Comparison between prostate volume and intravesical prostatic protrusion in detecting bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2012; 38(1):14-7.
137. Kuo TL, Teo JS, Foo KT. The role of intravesical prostatic protrusion (IPP) in the evaluation and treatment of bladder outlet obstruction (BOO). *Neurol Urodyn* 2016; 35(4):535-7.
138. Lee JW, Ryu JH, Yoo TK, Byun SS, Jeong YJ, Jung TY. Relationship between Intravesical Prostatic Protrusion and Postoperative Outcomes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Korean J Urol* 2012; 53(7):478-82.
139. Cumanas AA, Botoca M, Minciu R, Bucuras V. Intravesical prostatic protrusion can be a predicting factor for the treatment outcome in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic obstruction treated with tamsulosin. *Urology* 2013; 81(4):859-63.
140. Lee LS, Sim HG, Lim KB, Wang D, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts clinical progression of benign prostatic enlargement in patients receiving medical treatment. *Int J Urology* 2010;17(1):69-74.

141. Franco G, De Nunzio C, Leonardo C, Tubaro A, Ciccariello M, De Dominicis C, et al. Ultrasound assessment of intravesical prostatic protrusion and detrusor wall thickness--new standards for noninvasive bladder outlet obstruction diagnosis? *J Urology* 2010; 183(6):2270-4.
142. Kim KH, Kim YS. Correlation of male overactive bladder with intravesical prostatic protrusion. *Korean J Urol* 2010;51(12):843-6.
143. Wang D, Huang H, Law YM, Foo KT. Relationships between Prostatic Volume and Intravesical Prostatic Protrusion on Transabdominal Ultrasound and Benign Prostatic Obstruction in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms. *Ann Acad Med* 2015;44(2):60-5.
144. Tan YH, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. *J Urology* 2003; 170(6 Pt 1):2339-41.
145. Pascual EM, Polo A, Morales G, Soto A, Rogel R, Garcia G, et al. Usefulness of bladder-prostate ultrasound in the diagnosis of obstruction/hyperactivity in males with BPH. *Arch Esp Urol* 2011; 64(9):897-903.
146. Reis LO, Barreiro GC, Baracat J, Prudente A, D'Ancona CA. Intravesical protrusion of the prostate as a predictive method of bladder outlet obstruction. *Int Braz J Urol* 2008; 34(5):627-33.
147. Ahmed AF, Bedewi M. Can Bladder and Prostate Sonomorphology Be Used for Detecting Bladder Outlet Obstruction in Patients With Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia? *Urology* 2016; 98:126-31.
148. Kalkanli A, Tandogdu Z, Aydin M, Karaca AS, Hazar AI, Balci MB, et al. Intravesical Prostatic Protrusion: A Potential Marker of Alpha-blocker Treatment Success in Patients With Benign Prostatic Enlargement. *Urology* 2016; 88:161-5.

149. Han WK, Shan GZ, Jin J. Correlation of intravesical prostatic protrusion with clinical evaluation parameters in BPH patients. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010; 16(3):254-7.
150. Park SC, Lee JW, Rim JS. [The relationship between intravesical prostatic protrusion and pressure flow study findings in patients with benign prostate obstruction/lower urinary tract symptoms]. *Actas Urol Esp* 2012; 36(3):165-70.
151. Luo GC, Foo KT, Kuo T, Tan G. Diagnosis of prostate adenoma and the relationship between the site of prostate adenoma and bladder outlet obstruction. *Singapore Medical J* 2013; 54(9):482-6.
152. Hirayama K, Masui K, Hamada A, Shichiri Y, Masuzawa N, Hamada S. Evaluation of Intravesical Prostatic Protrusion as a Predictor of Dutasteride-Resistant Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Enlargement With a High Likelihood of Surgical Intervention. *Urology* 2015; 86(3):565-9.
153. Ahmed AF. Sonographic Parameters Predicting the Outcome of Patients With Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia Treated With Alpha1-Adrenoreceptor Antagonist. *Urology* 2016; 88:143-8.
154. Ko YH, Chae JY, Jeong SM, Kang JI, Ahn HJ, Kim HW, et al. Clinical Implications of Residual Urine in Korean Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Patients: A Prognostic Factor for BPH-Related Clinical Events. *Int Neurourol J* 2010; 14(4):238-44.
155. Kranse R, van Mastrigt R. Weak correlation between bladder outlet obstruction and probability to void to completion. *Urology* 2003; 62(4):667-71.

156. Ku JH, Cho SY, Oh SJ. Residual fraction as a parameter to predict bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Int J Urology* 2009; 16(9):739-44.
157. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. *J Urology*. 1980; 123(2):208-10.
158. Jensen KM, Bruskewitz RC, Madsen PO. Urodynamic findings in elderly males without prostatic complaints. *Urology* 1984; 24(2):211-3.
159. Anikwe RM. Detrusor pressure in bladder outlet obstruction. *Urology* 1978; 12(2):225-30.
160. Sekido N. Bladder contractility and urethral resistance relation: what does a pressure flow study tell us? *Int J Urology* 2012; 19(3):216-28.
161. D'Ancona CA, Bassani J, Almeida JC. Noninvasive urodynamic evaluation. *Int Neurourol J* 2012; 16(3):116-21.
162. Kazemeyni SM, Otraj E, Mehraban D, Naderi GH, Ghadiri A, Jafari M. The role of noninvasive penile cuff test in patients with bladder outlet obstruction. *Korean J Urol* 2015; 56(10):722-8.
163. Drach GW, Layton TN, Binard WJ. Male peak urinary flow rate: relationships to volume voided and age. *J Urology*. 1979; 122(2):210-4.
164. Oesterling JE, Girman CJ, Panser LA, Chute CG, Barrett DM, Guess HA, et al. Correlation between urinary flow rate, voided volume, and patient age in a community-based population. *Prog Clin Biol R Comput Med Imaging Graph* 1994; 386:125-39.
165. Thakur ND, Mulay AR, Satav VP, Mane DA, Sabale VP, Kankalia SK. Uroflow nomogram for healthy, 15-40 year old Indian men. *Indian J Urol* 2016; 32(4):293-5.

166. Jorgensen JB, Jensen KM, Bille-Brahe NE, Morgensen P. Uroflowmetry in asymptomatic elderly males. *Br J Urol* 1986; 58(4):390-5.
167. Ryall RL, Marshall VR. Normal peak urinary flow rates obtained from small voided volumes can provide a reliable assessment of bladder function. *J Urology* 1982; 127(3):484-8.
168. 991499Carlos-MauroF809_RF09_0.pdf
169. Aula4_hidrodinamica.pdf.
170. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TJ, Schafer W, de la Rosette JJ, et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1998; 82(5):619-23.
171. Aganovic D. The role of uroflowmetry in diagnosis of infravesical obstruction in the patients with benign prostatic enlargement. *Med Arhiv* 2004; 58(1 Suppl 2):109-11.
172. Botker-Rasmussen I, Bagi P, Jorgensen JB. Is bladder outlet obstruction normal in elderly men without lower urinary tract symptoms? *Neurourol Urodyn* 1999; 18(6):545-51.
173. Blaivas JG. Obstructive uropathy in the male. *Urologic Clin North Am* 1996; 23(3):373-84.
174. Jiang YH, Lin VC, Liao CH, Kuo HC. International Prostatic Symptom Score-voiding/storage subscore ratio in association with total prostatic volume and maximum flow rate is diagnostic of bladder outlet-related lower urinary tract dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. *PLoS One*. 2013; 8(3):e59176.
175. van Venrooij GE, van Melick HH, Eckhardt MD, Boon TA. Diagnostic and predictive value of voiding diary data versus prostate volume, maximal free urinary flow rate, and Abrams-Griffiths number in men with lower urinary

tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2008; 71(3):469-74.

176. De Nunzio C, Autorino R, Bachmann A, Briganti A, Carter S, Chun F, et al. The diagnosis of benign prostatic obstruction: Development of a clinical nomogram. *Neurourol Urodyn* 2016; 35(2):235-40.
177. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Interactions between prostate volume, filling cystometric estimated parameters, and data from pressure-flow studies in 565 men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2001; 20(5):579-90.
178. Elterman DS, Chughtai B, Lee R, Te AE, Kaplan SA. Noninvasive methods to evaluate bladder obstruction in men. *Int Braz J Urol* 2013; 39(1):4-9.

Bibliografia usada nos cálculos estatísticos

- Conover, W.J. (1999). *Practical Nonparametric Statistics*. 3ª ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.
- Efron, B. (1979). *Bootstrap methods: another look at the jackknife*. *Annals of Statistics* 7, 1-26.
- Stevens, J.(1992). *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences*. 2ª ed. Lawrence Erlbaum Associates. New Jersey.
- Alan C. Elliott , Linda S. Hynan (2011). *A SAS® macro implementation of a multiple comparison post hoc test for a Kruskal–Wallis analysis*. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol 102, pp.75-80.
- Conover, W.J. (1999). *Practical Nonparametric Statistics*. 3ª ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.
- Efron, B. (1979). *Bootstrap methods: another look at the jackknife*. *Annals of Statistics* 7, 1-26.

Programa Computacional

The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.

R versão 3.4.2. Copyright (C) 2017 The R Foundation for Statistical Computing

7. Anexos

7.1. Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do (s) responsáveis: Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma

Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

Dr. Orestes Mazzariol Junior

Número do CAAE: 84939917.6.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este **Termo** para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Este estudo visa avaliar a associação entre resultados das várias ferramentas e exames usados na avaliação da próstata no intuito de achar um denominador comum para início de tratamento.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado, além da histórias clínicas e exame físico geral, conforme a boa prática médica, principalmente em pacientes com doenças prostática será realizado o toque retal, e respondera a dois questionários escore internacional de sintomas prostáticos (ISSP) e qualidade de vida noturna (NQOL). Fará um ultrassom transabdominal da próstata exame de fluxo livre, que consiste em urinar em um aparelho semelhante a uma privada em um ambiente com privacidade, onde será medida a velocidade do jato urinário. Para responder os questionários você levará em média 30 minutos, tomará de sete a oito copos de água para encher a bexiga e realizar ultrassom e medição do fluxo urinário.

Desconfortos e riscos:

A pesquisa não apresenta riscos previsíveis e o desconforto se refere ao tempo de 30 minutos para responder o questionário e realizar os exames de ultrassom e fluxo.

O toque retal é desconfortável, e tolerado na maioria dos pacientes, você não será obrigado ao toque retal, NÃO terá qualquer penalização ou prejuízo em seu tratamento, e acompanhamento médico

Para realizar o Ultrassom você tomara seis a sete copos de água, procedimento totalmente tolerado, porem se sentir bexiga muito cheia dor na parte baixa da barriga, muita vontade de urinar ou qualquer outro sintoma comunique imediatamente com a técnica de enfermagem, e será avaliado IMEDIATAMENTE pelo médico.

Benefícios:

Você não terá benefícios diretos com a participação e os benefícios indiretos será contribuir para melhorar a acurácia na avaliação e tratamento dos pacientes com hiperplasia de próstata (HBP) que é o crescimento da próstata e sintomas do trato urinário baixo.

Acompanhamento e assistência:

Seu provável tratamento não sofrera nenhuma influência em participação da pesquisa, tudo será gratuito, seu direito de acompanhamento e tratamento ESTÁ AMPLAMENTE garantido, fazendo ou não parte da pesquisa, qualquer intercorrência durante pesquisa será prontamente atendida

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento e indenização:

A pesquisa não contempla ressarcimentos, pois a coleta será realizada durante a rotina de atendimento do participante. Você terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável:

Dr. Orestes Mazzariol: e-mail - orestes.mzz@gmail.com ou (19) 33968432

Consultório : Rua Prof. Luís Rosa 31 – Centro – Campinas - São Paulo

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08h30 às 11h30 e das 13h00 às 17h00, na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante:

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data:
____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

7.2. Anexo 2. Índice Internacional Sintomas Prostáticos

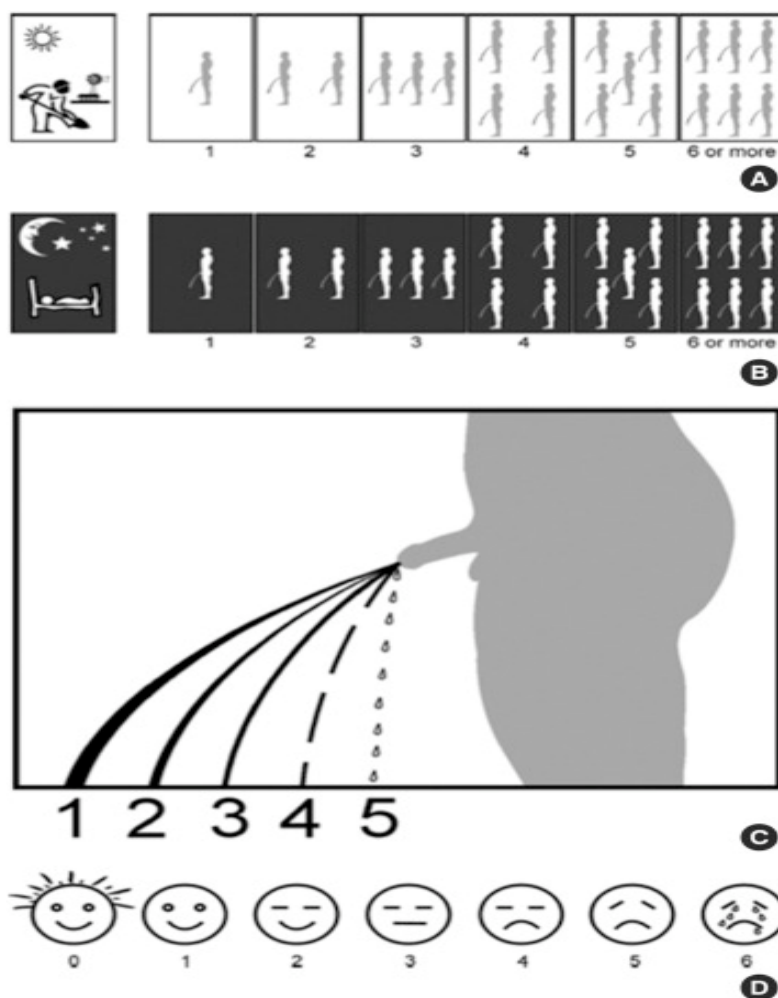
ESCORE INTERNACIONAL DE SINTOMAS PROSTÁTICOS						
No último mês	Nenhuma	Menos de 1 vez em 5	Menos da metade das vezes	Metade das vezes	Mais da metade das vezes	Quase sempre
1. Quantas vezes ficou a sensação de não esvaziar totalmente a bexiga?	0	1	2	3	4	5
2. Quantas vezes teve de urinar novamente menos de 2 horas após ter urinado?	0	1	2	3	4	5
3. Quantas vezes observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?	0	1	2	3	4	5
4. Quantas vezes observou que foi difícil conter a urina?	0	1	2	3	4	5
5. Quantas vezes observou que o jato urinário estava fraco?	0	1	2	3	4	5
6. Quantas vezes teve de fazer força para começar a urinar?	0	1	2	3	4	5
7. Quantas vezes, em média, teve de se levantar à noite para urinar?	0	1	2	3	4	5
Escore total dos sintomas						
Escore total						

QUALIDADE DE VIDA

Muito satisfeito	Pouco satisfeito	Confuso	Insatisfeito	Infeliz	Muito Infeliz
1	2	3	4	5	6

“Se tiver que passar o resto de seus dias com esse padrão miccional , como se sentiria?”

7.3. Anexo 3. Índice Internacional - Sintomas Prostáticos Visual



7.4. Anexo 4. “Nocturia Specific Quality of Life questionnaire (N-QOL), “Questionário Específico de Noctúria e Qualidade de Vida”
(121)

Ao se levantar para urinar durante a noite nas últimas duas semanas, como você tem se sentido?

1 a 7  **sono e energia**

1. Tem dificuldade para se concentrar no dia seguinte				
Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
2. Se sente sem disposição no dia seguinte:				
Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
3. Sente necessidade de cochilar durante o dia:				
Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
4. Se sente menos produtivo durante o dia:				
Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
5. Participa menos das atividades que gosta:				
Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
6. Diminuiu a quantidade de ingestão de líquidos:				
Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
7. Sente dificuldade para dormir à noite:				
Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()

8 a 12  **incomodo**

8. Tem preocupação se atrapalha outras pessoas ao levantar-se para urinar durante a noite:

Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
------------	------------------	-------------------	---------------	-----------

9. Se sente preocupado por acordar durante a noite para urinar:

Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
------------	------------------	-------------------	---------------	-----------

10. Tem preocupação se este estado pode piorar no futuro:

Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
------------	------------------	-------------------	---------------	-----------

11. Preocupa-se se não haverá tratamento efetivo para esta condição de acordar durante a noite para urinar (noctúria)?

Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
------------	------------------	-------------------	---------------	-----------

12. Sente-se aborrecido em acordar durante a noite para urinar:

Sempre ()	Muitas Vezes ()	Algumas vezes ()	Raramente ()	Nunca ()
------------	------------------	-------------------	---------------	-----------

13. QOL

13. Considera sua qualidade de vida:

Muito boa ()	Boa ()	Razoável ()	Pobre ()	Miserável ()
---------------	---------	--------------	-----------	---------------

7.4. Anexo 5. AUTORIZAÇÃO DA EDITORA PARA A SUA INCLUSÃO NA DISSERTAÇÃO/TESE.

INT BRAZ J UROL - Open Access Policy .

The on line journal has open and free access. Int Braz J Urol is published under the Open Access model and is therefore free for anybody to read and download, and to copy and disseminate for educational purposes. Articles will be published immediately after the final corrections of the master proof have been made.

When posted online, articles will be assigned a DOI number (Digital Object Identifier) whereby it becomes possible to search and cite them without delay.

The Open Access model used for Int Braz J Urol implies that production costs are covered by publication no fees normally paid for institution or authors.

Link

<https://www.intbrazjurol.com.br/journal-information/information-for-authors/>