Hiperplasia Prostática Benigna

Introdução e Definições Fundamentais

Definição Histopatológica da Hiperplasia Prostática Benigna

A **hiperplasia prostática benigna (HPB)** é fundamentalmente um fenômeno fisiológico que ocorre em nível molecular, caracterizado pelo crescimento excessivo tanto das **células epiteliais** quanto das **células estromais** da próstata. É importante ressaltar que o termo "hiperplasia prostática" é, em sua origem, um diagnóstico **anatomopatológico**, derivado da análise histológica do tecido prostático. Esta definição distingue a HPB do conceito de **crescimento benigno da próstata (CBP)**, que se refere ao aumento macroscópico do volume glandular. Embora frequentemente associados, estes termos não são sinônimos.

Distinção entre Hiperplasia Histológica e Crescimento Macroscópico

É possível que um paciente apresente **aumento do volume prostático** (CBP) sem evidência histológica de hiperplasia, embora esta seja uma ocorrência rara. Inversamente, um paciente pode ter **hiperplasia prostática** detectável microscopicamente sem apresentar um aumento significativo do volume total da glândula (CBP). Contudo, na vasta maioria dos casos (aproximadamente 99%), o aumento do volume prostático observado clinicamente é consequência direta da **hiperplasia** subjacente. Essa forte correlação levou a uma sobreposição frequente no uso dos termos, embora a distinção conceitual permaneça relevante. A seguir, serão detalhados os mecanismos e as implicações clínicas dessa condição.

Anatomia e Fisiologia Prostática

A Próstata como Glândula Exócrina

A **próstata** é uma glândula **exócrina** integrante do sistema reprodutor masculino. Sua função principal é a secreção de parte do líquido seminal. Aproximadamente 40% do volume total do **sêmen** é sintetizado no **parênquima prostático**, enquanto os 60% restantes são produzidos nas **vesículas**

seminais. Os espermatozoides, provenientes dos testículos via **ducto deferente**, constituem apenas cerca de 2% do volume ejaculado. Estes se unem ao líquido das vesículas seminais e ao líquido prostático para formar o sêmen, que é então expelido durante a ejaculação. Portanto, 98% do volume seminal é composto por secreções prostáticas e das vesículas seminais.

Antígeno Prostático Específico (PSA): Produção e Função

Uma das substâncias mais significativas produzidas pela próstata, com relevância clínica notável, é o **antígeno prostático específico (PSA)**. O PSA é uma **calicreína**, uma protease sérica, sintetizada especificamente pelas **células epiteliais** da próstata. Sua função fisiológica primordial é a **liquefação** do **sêmen**. Imediatamente após a ejaculação, o sêmen encontra-se em estado gelatinoso. Cerca de 20 minutos depois, a ação enzimática do PSA promove a **liquefação** do coágulo seminal, transformando-o em estado líquido. Este processo é essencial, pois permite a motilidade e a ascensão dos espermatozoides no trato reprodutivo feminino.

Armazenamento, Liberação e Importância Fisiológica do PSA

O PSA é produzido intracelularmente nas células epiteliais e armazenado, sendo posteriormente secretado para o lúmen dos **ácinos prostáticos** e **canalículos prostáticos**, integrando o líquido prostático. Durante a ejaculação, este líquido se mistura à secreção das vesículas seminais. A falha na **liquefação** adequada do sêmen, por deficiência ou inatividade do PSA, impede que os espermatozoides ascendam eficazmente em direção ao **colo uterino** e à **cavidade uterina**, resultando em potencial infertilidade. A função do PSA pode ser compreendida como a preparação do meio para facilitar o transporte espermático.

Especificidade Tecidual e Formas Séricas do PSA

O PSA é produzido exclusivamente pelas **células epiteliais prostáticas**, não havendo outro tecido no organismo humano capaz de sintetizá-lo. Uma vantagem clínica do PSA é sua estabilidade molecular, permitindo sua detecção e quantificação no sangue. No soro, o PSA circula principalmente em duas formas: **PSA total**, que compreende a fração ligada a proteínas séricas (como **alfaglobulina** e **albumina** mencionadas na fonte), e **PSA livre**, que circula sem ligação proteica. Ambas as formas originam-se na próstata, e a mensuração de suas concentrações séricas possui valor diagnóstico e prognóstico em diversas condições prostáticas.

Fatores que Elevam o PSA Sérico

A elevação dos níveis de PSA sérico pode ocorrer devido a diferentes perturbações que afetam as células prostáticas. Três condições principais podem causar este aumento:

1. **Hiperplasia Prostática Benigna (HPB):** O acúmulo de células no tecido prostático causa compressão e estresse mecânico, levando ao extravasamento de PSA das células para a corrente sanguínea.

2. **Prostatite:** Processos infecciosos ou inflamatórios da próstata, agudos ou crônicos, causam dano celular e liberação aumentada de PSA. Na **prostatite aguda**, frequentemente bacteriana ou viral, ocorre uma perturbação intensa com quadro clínico de febre, **disúria** e **dificuldade miccional**. Na **prostatite crônica**, o quadro é mais insidioso, manifestando-se frequentemente como dor pélvica crônica, com inflamação mediada por **linfócitos**. Em ambos os casos, especialmente na forma aguda com inflamação intensa por **leucócitos** e macrófagos, os níveis de PSA podem atingir valores muito elevados (e.g., 80-90 ng/mL), superiores aos basais do paciente, diminuindo gradualmente após a resolução do quadro.

3. **Neoplasia de Próstata:** O **adenocarcinoma de próstata** também leva à liberação de PSA na circulação.

Concentração de PSA no Sêmen e Níveis Séricos

Para contextualizar a magnitude da produção prostática de PSA, a concentração desta proteína no **sêmen** é aproximadamente 1 milhão de vezes maior do que a concentração encontrada no **PSA sérico** do mesmo indivíduo. É crucial recordar que os níveis séricos de PSA são medidos em **nanogramas por mililitro (ng/mL)**, o que corresponde a 10^{-9} gramas por mililitro. Trata-se, portanto, de concentrações extremamente baixas no sangue, mesmo quando consideradas elevadas clinicamente (e.g., valores como 4 ng/mL ou 9 ng/mL). A produção e secreção para o sêmen são massivas em comparação com o escape fisiológico ou patológico para a circulação. O valor de referência usualmente considerado normal para o PSA sérico varia entre 0,5 e 4 ng/mL.

Meia-Vida do PSA

O tempo de **meia-vida** do PSA sérico é de aproximadamente 7 dias. Isso significa que, após uma elevação (por exemplo, devido a uma prostatite), o tempo necessário para que o nível de PSA caia pela metade (e.g., de 10 ng/mL para 5 ng/mL) é de cerca de uma semana, com reduções subsequentes seguindo a mesma cinética.

Manifestações Clínicas e Avaliação da Hiperplasia Prostática

Padrões de Crescimento Prostático e Sintomas Obstrutivos

A próstata é anatomicamente composta por lobos: lateral direito, lateral esquerdo e o **lobo mediano**, situado centralmente, próximo ao **colo vesical**. O crescimento prostático na HPB pode afetar os três lobos, apenas um, ou uma combinação de dois, sem um padrão fixo entre os indivíduos. O crescimento predominante dos **lobos laterais** frequentemente causa um estreitamento da **uretra prostática**. Clinicamente, isso se manifesta como **sintomas obstrutivos**, incluindo **dificuldade miccional**, exigindo que o paciente aumente a força abdominal para urinar. Outro sintoma característico é a **hesitação miccional**.

Definição de Hesitação Miccional

A **hesitação miccional** é definida como o atraso percebido entre a intenção de urinar e o início efetivo do fluxo urinário. O indivíduo posiciona-se para urinar, relaxa o esfíncter externo, mas o jato demora a começar. Este é um sintoma relevante que será investigado através de ferramentas clínicas específicas, como questionários padronizados.

Sintomas Associados ao Crescimento do Lobo Mediano

O crescimento do **lobo mediano**, localizado na base da bexiga, próximo ao **colo vesical**, também pode contribuir para sintomas miccionais. Pacientes com aumento significativo do lobo mediano podem relatar **redução do jato urinário**, percebendo que a força do fluxo está diminuída em comparação com o passado. Além disso, podem notar que o calibre do jato urinário tornou-se progressivamente mais fino.

Urofluxometria na Avaliação Clínica

Uma ferramenta importante na avaliação clínica de pacientes com suspeita de obstrução infravesical devido à HPB é a **urofluxometria**. Este exame mede a velocidade do fluxo urinário em mililitros por segundo (mL/s). O procedimento é simples, realizado em ambiente ambulatorial, onde o paciente urina em um recipiente conectado a uma balança e um **fluxômetro**. Os resultados da **urofluxometria** são interpretados da seguinte forma:

- **Obstruído:** Fluxo máximo (Qmax) ≤ 10 mL/s.
- **Zona Cinzenta (Indeterminado):** Qmax entre 10 e 15 mL/s.
- **Não Obstruído:** Qmax > 15 mL/s.

Visão Endoscópica da Uretra Prostática

A **cistoscopia**, um exame endoscópico, permite a visualização direta da uretra prostática e da bexiga. Utilizando um **cistoscópio** (rígido ou flexível) conectado a uma câmera e monitor, o urologista pode avaliar a anatomia interna. É possível observar o **lobo lateral direito** e o **lobo lateral esquerdo**comprimindo o lúmen uretral. Também se visualiza o **verumontano**, uma estrutura na uretra prostática onde desembocam os **ductos ejaculatórios**(direito e esquerdo), provenientes da junção dos ductos deferentes e das vesículas seminais. Estes orifícios são geralmente pequenos e cobertos por mucosa, sendo de difícil visualização direta.

Lobo Mediano e Colo Vesical na Cistoscopia

Progredindo o cistoscópio, pode-se avaliar o **lobo mediano** e o **colo vesical**. Mesmo um lobo mediano não muito proeminente pode alterar a configuração do colo vesical, tornando o orifício de saída da bexiga mais estreito do que seria em um indivíduo sem hiperplasia. A anatomia masculina inclui um **esfíncter interno**, localizado no colo vesical e composto por musculatura lisa, e um **esfíncter externo**, distalmente localizado e composto por musculatura estriada (voluntário).

Mecanismo da Hesitação Miccional Relacionado ao Colo Vesical

O funcionamento normal da micção envolve o relaxamento voluntário do **esfíncter externo**, que desencadeia um sinal medular para a contração da bexiga (**músculo detrusor**) e a abertura automática e reflexa do **esfíncter interno**. Em pacientes com HPB significativa, especialmente com crescimento na região do **colo vesical** (lobo mediano ou compressão pelos lobos laterais), mesmo após o início do reflexo miccional (contração da bexiga), a abertura do colo vesical pode ser retardada devido à obstrução mecânica. Esse atraso na abertura do esfíncter interno, apesar do desejo consciente de urinar e do início da contração vesical, é o mecanismo fisiopatológico subjacente à **hesitação miccional**. O paciente relata que, embora tenha iniciado o processo para urinar, o fluxo demora (e.g., 30-40 segundos) para começar, pois é necessário um relaxamento mais intenso e prolongado da musculatura lisa obstruída no colo vesical.

Fisiopatologia Microscópica da Hiperplasia Prostática Benigna

Componentes Histológicos do Ácino Prostático Normal

A análise microscópica de um **ácino prostático** normal, utilizando coloração de **hematoxilina e eosina**, revela três componentes estruturais principais. Primeiramente, o **epitélio prostático**, formado por células colunares que revestem o lúmen do ácino. O lúmen contém secreções proteicas, incluindo o PSA. Em segundo lugar, adjacente às células epiteliais, encontra-se uma camada de **musculatura lisa**, que envolve o ácino prostático. Esta musculatura desempenha um papel importante na fisiopatologia e no tratamento dos sintomas. Finalmente, circundando o ácino, está o **estroma prostático**, composto principalmente por **fibroblastos**, fibras de **colágeno**, além de outras células como macrófagos e, ocasionalmente, **rabdomiócitos** (células musculares lisas especializadas).

Alterações Histológicas na Hiperplasia Prostática Benigna

Em contraste com a histologia normal, um ácino prostático de um paciente com HPB apresenta alterações substanciais. Observa-se uma redução do lúmen acinar devido ao acúmulo e proliferação das **células epiteliais prostáticas**. Como a membrana basal e a estrutura externa do ácino não se expandem proporcionalmente, as células epiteliais proliferadas projetam-se para o interior do lúmen, formando dobras e papilas. Esse processo, ocorrendo em múltiplos ácinos simultaneamente, resulta no aumento cumulativo do volume glandular. Adicionalmente, pode ocorrer **hipertrofia** das células da **musculatura lisa**periacinar e um aumento na deposição de **colágeno** no estroma prostático.

Variabilidade Interindividual e Implicações Clínicas da Composição Tecidual

A proporção relativa dos componentes epitelial, muscular liso e estromal (especialmente colágeno) varia consideravelmente entre indivíduos com HPB. Essa variabilidade tem implicações clínicas significativas. Por exemplo, dois pacientes podem apresentar próstatas de volume similar (e.g., 50 gramas medidos por ultrassonografia), mas com sintomatologias e respostas ao tratamento distintas. Um paciente pode ser extremamente sintomático, enquanto outro é minimamente sintomático. Além disso, ao iniciar um tratamento clínico (por exemplo, com alfa-bloqueadores que relaxam a musculatura lisa), um paciente pode apresentar melhora acentuada dos sintomas, enquanto o outro pode não ter resposta alguma.

Papel das Fibras Colágenas na Refratariedade ao Tratamento Clínico

A diferença na resposta ao tratamento clínico, em pacientes com volumes prostáticos semelhantes, é frequentemente atribuída à quantidade de **fibras colágenas** no estroma prostático. Indivíduos que, por predisposição genética, depositam mais colágeno tendem a ter próstatas mais fibróticas e menos responsivas ao relaxamento da musculatura lisa induzido por medicamentos. Esses pacientes são considerados mais **refratários ao tratamento clínico** e, consequentemente, têm maior probabilidade de necessitar de **tratamento cirúrgico**. Atualmente, não existem exames de imagem capazes de quantificar a densidade de colágeno na próstata. Portanto, a avaliação da composição tecidual predominante (muscular vs. fibrótica) é inferida indiretamente pela **resposta clínica a um teste terapêutico**. A falha em responder ao tratamento medicamentoso sugere uma próstata mais rica em colágeno, reforçando a indicação cirúrgica. A resposta ao tratamento clínico é, portanto, uma ferramenta crucial na decisão terapêutica.

Comparação Histológica: Normal vs. Hiperplasia e Implicações no Câncer

Comparando lado a lado as lâminas histológicas de tecido prostático normal e com HPB, evidencia-se a alteração da arquitetura epitelial. No tecido normal, o epitélio é relativamente linear, enquanto na HPB formam-se projeções papilares para o lúmen. Um aspecto crucial na diferenciação histológica entre HPB e **câncer de próstata** é a integridade da **membrana basal**. Na HPB, apesar das projeções epiteliais, a membrana basal permanece intacta, acompanhando as dobras do epitélio. Em contraste, no **adenocarcinoma de próstata**, as células neoplásicas rompem a membrana basal e infiltram o estroma adjacente. A invasão da membrana basal é um critério diagnóstico fundamental para

malignidade. A classificação de **Gleason**, utilizada para graduar o câncer de próstata, baseia-se, em parte, no padrão de crescimento e na extensão da invasão celular, refletindo a agressividade do tumor.

Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS)

Introdução ao Conceito de LUTS

É fundamental introduzir o conceito de **Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS)**, uma abreviatura derivada do termo em inglês (*Lower Urinary Tract Symptoms*). Esta terminologia é amplamente utilizada na prática clínica urológica para descrever um conjunto de queixas relacionadas ao armazenamento e esvaziamento da bexiga. A comunicação entre especialistas frequentemente envolve a classificação da intensidade dos LUTS (leve, moderado, grave) e a resposta ao tratamento (e.g., LUTS refratário ao tratamento clínico). É importante notar que LUTS não são exclusivos de homens com HPB; mulheres também podem apresentar esses sintomas devido a outras causas.

Classificação dos LUTS: Sintomas de Armazenamento e Esvaziamento

Os LUTS são classicamente divididos em duas categorias principais, baseadas na fase do ciclo miccional em que ocorrem:

1. **Sintomas de Armazenamento:** Ocorrem durante a fase de enchimento e armazenamento de urina na bexiga. Exemplos incluem **urgência miccional** (desejo súbito e imperioso de urinar), **frequência urinária aumentada** (necessidade de urinar muitas vezes durante o dia), **noctúria**(necessidade de acordar à noite para urinar) e **urge-incontinência** (perda involuntária de urina associada à urgência).

2. **Sintomas de Esvaziamento:** Ocorrem durante a fase de micção. Exemplos incluem **jato urinário fraco**, **hesitação miccional**(dificuldade em iniciar o jato), **intermitência** (jato que para e recomeça), **esforço miccional** (necessidade de usar a prensa abdominal para urinar) e **gotejamento terminal**.

Pacientes com HPB tendem a apresentar predominantemente sintomas de esvaziamento, embora sintomas de armazenamento também possam estar presentes, especialmente com a evolução da condição.

Relação Complexa entre HPB, LUTS e Obstrução

Modelo Conceitual das Condições Prostáticas em Homens Acima de 40 Anos

Um modelo conceitual ajuda a compreender as inter-relações entre idade, alterações histológicas, crescimento glandular, sintomas e obstrução. Considerando um universo de homens com 40 anos ou mais, observa-se que uma grande proporção (potencialmente 90-95% em idades mais avançadas) apresentará **hiperplasia histológica** se submetida a biópsia prostática. Isso indica que a alteração microscópica é extremamente comum com o envelhecimento. No entanto, a presença de hiperplasia histológica não implica necessariamente a presença de sintomas ou de aumento glandular significativo. É possível encontrar hiperplasia histológica em homens mais jovens (abaixo de 40 anos), especialmente aqueles com forte histórico familiar, embora seja menos frequente.

LUTS em Homens Acima de 40 Anos

Dentro do grupo de homens com mais de 40 anos, a maioria daqueles com **hiperplasia histológica** desenvolverá **LUTS** em algum grau. Contudo, existe também uma parcela de homens nesta faixa etária que apresenta LUTS sem ter hiperplasia histológica detectável (cerca de 10% neste modelo), indicando outras possíveis causas para os sintomas. Portanto, LUTS e hiperplasia histológica não são diretamente sobrepostos, embora frequentemente coexistam.

Aumento Benigno da Próstata (ABP) e Sua Relação com Hiperplasia Histológica

O **Aumento Benigno da Próstata (ABP)**, definido como o crescimento macroscópico da glândula, é uma condição que, por definição neste modelo, ocorre apenas em pacientes que já possuem **hiperplasia histológica**. Ou seja, todo homem com ABP tem hiperplasia histológica subjacente. No entanto, a recíproca não é verdadeira: nem todo homem com hiperplasia histológica desenvolverá um aumento significativo do volume prostático (ABP). Esta distinção reforça por que os termos HPB (histológico) e ABP (macroscópico) não devem ser usados como sinônimos absolutos, apesar da causa comum na maioria dos casos clínicos de aumento prostático ser a hiperplasia.

Obstrução da Saída Vesical (OSV)

A **Obstrução da Saída Vesical (OSV)**, clinicamente evidenciada por sintomas obstrutivos e/ou baixo fluxo na urofluxometria (e.g., < 10 mL/s), representa a consequência funcional da condição. É importante notar que a OSV pode ocorrer em pacientes com ABP, mas também em pacientes com hiperplasia histológica sem ABP significativo, e até mesmo, embora mais raramente, em pacientes sem hiperplasia histológica detectável. Uma causa de OSV sem HPB/ABP é a **hipertrofia do colo vesical** (também conhecida como dissinergia vesicoesfincteriana ou doença do colo vesical), onde há um espessamento ou falha no relaxamento do esfíncter interno, mimetizando os efeitos obstrutivos da HPB.

Complexidade da Fisiopatologia dos LUTS

A relação entre a próstata e os LUTS é complexa e multifatorial. Não se pode traçar uma linha direta e única: Hiperplasia → Obstrução → Sintomas → Tratamento X. Diversos fatores interagem, incluindo a presença e o grau da hiperplasia histológica, o desenvolvimento de aumento glandular (ABP), a ocorrência de obstrução funcional (OSV), a resposta da bexiga a essa obstrução e a presença de comorbidades (como disfunção vesical neurogênica). A bexiga pode desenvolver alterações secundárias à obstrução crônica, afetando tanto a fase de esvaziamento quanto a de armazenamento (e.g., hiperatividade detrusora, hipocontratilidade detrusora, alterações de sensibilidade). Uma bexiga com boa sensibilidade normalmente sinaliza o desejo de urinar quando atinge volumes adequados (e.g., 300-350 mL). Obstrução crônica pode alterar essa sensibilidade, tornando-a aumentada (desejo com baixo volume) ou diminuída (ausência de desejo mesmo com grandes volumes).

Demonstração Visual do Efeito Obstrutivo da HPB

O crescimento prostático associado à HPB causa obstrução mecânica da uretra prostática e pode elevar o assoalho vesical. Anatomicamente, a próstata circunda a uretra na saída da bexiga. Os ductos deferentes unem-se às vesículas seminais e desembocam na uretra prostática através dos ductos ejaculatórios. Em condições normais, o fluxo miccional é livre. Com o desenvolvimento da HPB, o aumento do tecido prostático comprime a luz uretral e pode deformar a base da bexiga. Isso resulta em diminuição do calibre do fluxo urinário e nos sintomas miccionais relatados pelos pacientes.

Etiologia e Fatores de Risco da Hiperplasia Prostática Benigna

Base Celular da Hiperplasia: Proliferação e Inibição da Apoptose

A **HPB** resulta do aumento no número de **células epiteliais** e **estromais** na próstata. Nas células estromais, ocorre tanto hiperplasia (aumento do número) quanto hipertrofia (aumento do volume celular). Nas células epiteliais, predomina a hiperplasia. O mecanismo subjacente a esse acúmulo celular parece envolver um desbalanço no ciclo celular, especificamente uma falha no processo de **apoptose** (morte celular programada). Células prostáticas mais velhas, que normalmente deveriam ser eliminadas por apoptose, persistem no tecido. Concomitantemente, novas células são geradas a partir de células progenitoras na camada basal. Como as células senescentes não são removidas, e novas células continuam a ser produzidas, ocorre um acúmulo progressivo de células, levando ao crescimento glandular.

Papel das Células Tronco e Predisposição Genética

Evidências sugerem que a predisposição à HPB pode remontar ao desenvolvimento embrionário. Indivíduos que desenvolvem HPB podem ter, desde a formação inicial da próstata, um número maior de **células tronco**prostáticas localizadas na região mesenquimal próxima à membrana basal. Essas células tronco dão origem às células epiteliais e estromais ao longo da vida. Um reservatório maior de células tronco implica uma maior capacidade de produção celular na vida adulta. Comparativamente, indivíduos com menor número de células tronco prostáticas teriam menor propensão a desenvolver HPB significativa ao envelhecer. Isso aponta para uma forte **carga genética** na determinação da susceptibilidade à HPB.

Influência dos Androgênios: Testosterona e DHT

Os **androgênios**, particularmente a **testosterona** e seu metabólito mais potente, a **di-hidrotestosterona (DHT)**, desempenham um papel crucial no desenvolvimento normal da próstata e na patogênese da HPB. A exposição a androgênios é um pré-requisito para o desenvolvimento da HPB. Observações clínicas corroboram essa dependência:

- Indivíduos castrados antes da puberdade não desenvolvem HPB, e suas próstatas permanecem pequenas ao longo da vida, mesmo que possuam histórico familiar da condição.

- Pacientes submetidos a bloqueio androgênico prolongado (e.g., para terapia de redesignação de gênero ou tratamento de câncer de próstata) apresentam redução do volume prostático e não desenvolvem HPB clinicamente significativa. Próstatas nesses indivíduos podem medir apenas 15-20 gramas, abaixo do volume normal para a idade (aproximadamente 30 gramas).

Mecanismo Molecular da Ação Androgênica na Próstata

A **testosterona**, produzida principalmente nos testículos (e em menor quantidade pelas adrenais), entra nas células prostáticas, predominantemente nas **células estromais**. Dentro da célula estromal, a testosterona é convertida em **di-hidrotestosterona (DHT)** pela enzima **5-alfa-redutase**. A DHT é um androgênio significativamente mais potente (aproximadamente 30 vezes) que a testosterona na sua ligação ao receptor androgênico. A DHT (e em menor grau, a testosterona) liga-se ao **receptor androgênico (AR)** no citoplasma, e o complexo DHT-AR transloca-se para o núcleo celular. No núcleo, ele se liga a elementos de resposta androgênica no DNA, ativando a transcrição de genes relacionados a **fatores de crescimento celular**. Estes fatores promovem a proliferação (mitose) e inibem a apoptose das células estromais e epiteliais.

Ação Parácrina e Autócrina dos Androgênios

A DHT produzida na célula estromal pode agir de forma autócrina (na própria célula estromal) e parácrina (difundindo-se para a célula epitelial adjacente). Na célula epitelial, a DHT também se liga ao AR e promove crescimento e sobrevivência celular. Embora existam isoformas da **5-alfa-redutase** (tipos 1 e 2), a conversão intracelular na célula estromal (principalmente pelo tipo 2) é considerada a via mais relevante para a produção de DHT na próstata. Existe também alguma conversão periférica de testosterona em DHT, mas sua contribuição é menor. Medicamentos **inibidores da 5-alfa-redutase** bloqueiam essa conversão, reduzindo os níveis de DHT intraprostáticos e, consequentemente, o estímulo proliferativo, levando à redução do volume prostático.

Desbalanço entre Proliferação e Apoptose Mediado por Fatores de Crescimento

O crescimento prostático normal e patológico é regulado por um equilíbrio entre fatores que promovem a proliferação celular e fatores que induzem a **apoptose**. A DHT estimula a produção de vários **fatores de crescimento**, como o **fator de crescimento de queratinócitos (KGF)**, o **fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)** e o **fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)**. Esses

fatores promovem a proliferação celular. Fisiologicamente, a própria DHT também parece ter um papel na indução da apoptose de células mais velhas, mantendo a homeostase do tecido (renovação celular). Na HPB, acredita-se que ocorra uma redução na sensibilidade ou na eficácia da via apoptótica (possivelmente por alterações genéticas ou epigenéticas), enquanto a via proliferativa continua ativa ou até aumentada. Esse **desequilíbrio** favorece o acúmulo celular e o crescimento glandular.

Papel dos Estrogênios e Obesidade

Os **estrogênios** também influenciam o crescimento prostático. Eles podem promover a proliferação celular e, crucialmente, inibir a **apoptose**, exacerbando o desequilíbrio em favor do crescimento. Em homens, os estrogênios são produzidos principalmente pela conversão periférica de androgênios (aromatização), que ocorre no tecido adiposo pela enzima **aromatase**. Portanto, a **obesidade** é considerada um fator de risco para HPB. Homens obesos possuem maior quantidade de tecido adiposo, resultando em maior conversão de testosterona em estrogênio. Níveis elevados de estrogênio, somados à ação androgênica e ao possível desequilíbrio apoptótico preexistente, contribuem para o desenvolvimento e progressão da HPB.

Fatores Genéticos e Risco Familiar

A **predisposição genética** é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de HPB clinicamente significativa, especialmente de início precoce. Estudos demonstram um aumento significativo no risco relativo (RR) em homens com histórico familiar positivo:

- Familiares de primeiro grau (pai, irmãos, tios paternos) com HPB sintomática: RR ≈ 4.4
- Pai com HPB sintomática: RR ≈ 3.5
- Irmão(s) com HPB sintomática: RR ≈ 6.1

Estes dados confirmam um forte componente hereditário na condição. Embora não detalhado no estudo citado, sabe-se que fatores genéticos transmitidos pela linhagem materna (e.g., avô materno com HPB) também contribuem para o risco.

Patofisiologia da Obstrução e Resposta Vesical

Consequências da Obstrução da Saída Vesical (OSV)

A principal morbidade associada à HPB deriva das consequências da **Obstrução da Saída Vesical (OSV)**. A hiperplasia em si não é letal, mas a obstrução crônica pode levar a complicações graves. A OSV dificulta a drenagem da urina da bexiga, podendo causar:

- **Retenção urinária aguda ou crônica:** Incapacidade de esvaziar a bexiga.
- **Infecções do trato urinário (ITU) recorrentes:** Devido ao resíduo pós-miccional elevado, que favorece a proliferação bacteriana. Uma ITU pode evoluir para **sepse** de origem urinária, uma condição potencialmente fatal.
- **Litíase vesical:** Formação de cálculos na bexiga devido à estase urinária.
- **Hidronefrose bilateral:** Dilatação dos ureteres e dos sistemas coletores renais devido ao aumento da pressão retrógrada.
- **Insuficiência renal crônica:** Dano renal progressivo devido à hidronefrose e pressão elevada crônicas, podendo levar à necessidade de **hemodiálise**. A morte pode ocorrer como complicação da insuficiência renal ou da diálise.

Portanto, embora a HPB não cause morte diretamente, suas complicações secundárias à OSV podem ser fatais.

Outras Causas de Obstrução Infravesical

Além da HPB, outras condições podem causar OSV em homens:

- **Hipertrofia do colo vesical:** Espessamento ou disfunção do esfíncter interno sem HPB significativa.
- **Estenose de uretra:** Estreitamento da uretra (bulbar ou peniana) devido a trauma, infecção (uretrite, DSTs) ou instrumentação prévia, resultando em fibrose cicatricial.

Impacto do Envelhecimento e da Obstrução no Músculo Detrusor

O próprio **envelhecimento** leva a alterações degenerativas no **músculo detrusor** (o músculo da parede da bexiga), diminuindo sua capacidade contrátil. A presença de **OSV crônica** acelera significativamente esse processo de envelhecimento vesical. A bexiga, ao tentar superar a resistência aumentada na saída, trabalha excessivamente. Inicialmente, isso pode levar a uma **hipertrofia** do detrusor, tornando a parede vesical espessada e muscularmente mais potente (observada endoscopicamente como **trabeculações** e, em casos mais avançados, divertículos). Essas alterações, visíveis numa cistoscopia, podem fazer a bexiga de um homem de 45 anos obstruído assemelhar-se à de um homem de 80 anos. A analogia com o envelhecimento acelerado de um trabalhador braçal exposto a estresse físico constante é pertinente.

Substituição Fibrosa e Perda de Função Contráctil

Com o tempo, a hipertrofia muscular pode ser substituída por deposição de **fibrose** na parede vesical. Essa substituição leva à perda progressiva da elasticidade e da capacidade contrátil do detrusor, resultando em **hipocontratilidade detrusora**. Nesse estágio, mesmo que a obstrução seja removida cirurgicamente, a bexiga pode não conseguir esvaziar-se completamente devido ao dano muscular intrínseco.

Doenças Neurogênicas e o Impacto na Função Vesical

Doenças neurogênicas podem afetar significativamente a função vesical, tanto no armazenamento quanto no esvaziamento. Uma causa comum é o **Diabetes Mellitus**, que pode levar à neuropatia autonômica e sensitiva, resultando em **bexiga neurogênica diabética**. Esta condição pode manifestar-se com hipo ou hipersensibilidade vesical, dificuldade de esvaziamento e risco aumentado de resíduo pós-miccional e ITUs. A coexistência de HPB e uma doença neurogênica (como diabetes, doença de Parkinson, esclerose múltipla, demência) representa um cenário clínico complexo e de maior risco. Nesses casos, a indicação de tratamento cirúrgico para desobstruir a próstata pode ser considerada mais precocemente, mesmo que os sintomas estejam relativamente controlados com medicação, para prevenir a deterioração adicional da função vesical e reduzir o risco de complicações (ITU, insuficiência renal). A própria doença neurogênica ou os medicamentos utilizados para tratá-la podem piorar a função de esvaziamento vesical.

Doenças Primárias da Bexiga

Embora menos comuns em certas regiões como o Brasil, **doenças primárias da bexiga** também podem comprometer sua função. Um exemplo relevante em outras partes do mundo (e.g., Norte da África) é a **esquistossomose vesical**, causada por uma subespécie de *Schistosoma*. A infecção crônica da parede vesical leva à inflamação, fibrose, perda de complacência e função, e pode predispor ao desenvolvimento de **carcinoma epidermoide** de bexiga.

Interação de Fatores e Piora Progressiva

A patofisiologia da disfunção miccional em homens idosos é frequentemente um ciclo vicioso. A obstrução pela HPB leva a alterações no detrusor. O envelhecimento natural agrava essas alterações. Doenças neurológicas ou primárias da bexiga podem sobrepor-se, piorando ainda mais o quadro. Toda essa cascata de eventos repercute negativamente nos LUTS, aumentando o risco de complicações graves como ITUs recorrentes, insuficiência renal e, indiretamente, mortalidade. A resposta inicial do detrusor à obstrução (hipertrofia) pode ser compensatória, mas a longo prazo leva à descompensação e falência funcional.

Anatomia Zonal da Próstata

Introdução à Anatomia Prostática Avançada

A compreensão da anatomia prostática vai além da divisão clássica em lobos laterais (direito e esquerdo) e lobo mediano. Uma análise mais detalhada revela a existência de zonas prostáticas distintas, cuja compreensão é fundamental para o entendimento de patologias como a **hiperplasia prostática benigna (HPB)** e o **adenocarcinoma de próstata**. A próstata é constituída por cinco zonas principais, cada uma com características histológicas e implicações clínicas específicas. A visualização tridimensional auxilia na compreensão das relações espaciais: anteriormente, a próstata relaciona-se com o **osso púbico**; posteriormente, com o **reto** e o **canal anal**, permitindo a palpação de parte da glândula através do **toque retal**; superiormente, relaciona-se com a **bexiga** e o **colo vesical**.

Delimitação das Zonas Prostáticas

As cinco zonas prostáticas são: a **zona central (Zona A)**, a **zona de transição (Zona C)**, a **zona fibromuscular anterior (Zona B)**, a **zona periférica (Zona D)** e a região das **glândulas periuretrais (Zona E)**. A **zona central (Zona A)**localiza-se na base da próstata, circundando os ductos ejaculatórios. As **glândulas periuretrais (Zona E)** situam-se imediatamente ao redor da **uretra prostática**, sendo o local onde desembocam os **canalículos** provenientes dos **ácinos prostáticos**, transportando o fluido prostático e o fluido das vesículas seminais. A **zona de transição (Zona C)** localiza-se anteriormente à zona central e entre a uretra e a zona fibromuscular anterior. É nesta zona que se origina predominantemente a **HPB**. A **zona fibromuscular anterior (Zona B)**constitui a porção mais anterior da próstata, composta principalmente por tecido fibromuscular e é considerada impalpável ao **toque retal** devido à sua localização entre a uretra e o **púbis**. A **zona periférica (Zona D)** é a maior zona, ocupando a porção posterior e lateral da glândula, sendo o local mais frequente de desenvolvimento do **adenocarcinoma de próstata**.

Implicações Clínicas da Anatomia Zonal na HPB

Na **HPB**, o crescimento nodular ocorre primariamente na **zona de transição (Zona C)**. Este crescimento expansivo comprime e desloca as demais zonas. A **zona central (Zona A)** e a **zona periuretral (Zona E)** são comprimidas medialmente, enquanto a **zona fibromuscular anterior (Zona B)** é empurrada anteriormente e a **zona periférica (Zona D)** é comprimida posteriormente. Embora o **toque retal** palpe primariamente a **zona periférica (Zona D)**, o aumento do volume prostático global causado pela expansão da **zona de transição** pode ser percebido durante o exame, indicando **hiperplasia**. A compreensão desta dinâmica é essencial para a interpretação dos achados clínicos e de imagem. A identificação da zona de origem da **HPB** (Zona C) e do **adenocarcinoma** (predominantemente Zona D) é crucial para o diagnóstico diferencial e planejamento terapêutico.

Relevância Clínica da Zona Fibromuscular Anterior

A **zona fibromuscular anterior (Zona B)**, anteriormente considerada de menor relevância clínica, ganhou destaque com o advento da **ressonância magnética multiparamétrica (RMmp)** da próstata. Este método de imagem avançado, que avalia parâmetros como a difusão de moléculas de água (ADC) e a perfusão tecidual, permitiu identificar que aproximadamente 15% dos **adenocarcinomas de próstata** se originam nesta zona. Antes da RMmp, tumores localizados exclusivamente na zona B representavam um desafio diagnóstico. Pacientes apresentavam **PSA (Antígeno Prostático**

Específico)elevado (e.g., 15-20 ng/mL), mas as biópsias transretais convencionais, que amostravam predominantemente a **zona periférica (Zona D)**, resultavam negativas. Repetidas biópsias negativas em pacientes com PSA persistentemente elevado eram comuns nesses casos. A RMmp agora permite a identificação precisa de lesões suspeitas na zona fibromuscular anterior.

Avanços na Biópsia Prostática Guiada por Imagem

A detecção de tumores na **zona fibromuscular anterior** impulsionou mudanças na técnica de **biópsia de próstata**. A abordagem tradicional transretal foi progressivamente complementada e, em muitos centros, substituída pela **biópsia transperineal**. Esta via de acesso, através da pele do **períneo**, permite alcançar a zona anterior da próstata com maior precisão e menor risco de infecção. Além disso, a técnica de **fusão de imagens** tornou-se padrão. O exame de **RMmp** prévio é carregado no aparelho de ultrassom transretal ou transperineal. O software do ultrassom realiza a fusão das imagens da RMmp com a imagem ultrassonográfica em tempo real, permitindo ao operador direcionar a agulha de biópsia especificamente para as áreas suspeitas identificadas na ressonância, incluindo aquelas na zona fibromuscular anterior. Esta abordagem aumenta significativamente a acurácia diagnóstica da biópsia prostática.

Perspectiva Anatômica e Histológica das Zonas

Uma visão transversal da próstata evidencia a distribuição das zonas. A **zona de transição (Zona C)** localiza-se centralmente, adjacente à uretra, e é onde a **HPB** tipicamente prolifera, expandindo-se para os lobos laterais e, por vezes, para o lobo mediano. A **zona periférica (Zona D)** envolve a maior parte da circunferência posterior e lateral da glândula. O crescimento da zona de transição na HPB pode comprimir significativamente a zona periférica, dificultando a avaliação desta última por imagem, como na **RMmp**, para detecção de **neoplasia** concomitante. Radiologistas podem reportar dificuldade na avaliação da zona periférica devido à compressão extrínseca pela hiperplasia.

Correlação Histológica das Zonas Prostáticas

A análise histológica com coloração por **Hematoxilina-Eosina (HE)** em baixo aumento (e.g., 40x) de um corte transversal da próstata permite visualizar as diferentes zonas. A uretra (B) é visível centralmente, e posteriormente a ela, o **verumontanum** (C), onde desembocam os ductos ejaculatórios. As **zonas periféricas** (correspondentes aos lobos laterais histologicamente) exibem uma alta

concentração de **ácinos prostáticos**. A **zona fibromuscular anterior**caracteriza-se pela escassez de ácinos e predominância de tecido conjuntivo (colágeno) e fibras musculares lisas. A **região periuretral** neste espécime específico demonstra poucos ácinos e quantidade significativa de estroma fibromuscular. A alta densidade acinar na zona periférica, com seu correspondente **turnover celular**, pode predispor a mutações e ao desenvolvimento de **neoplasia**.

Fisiopatologia da Hiperplasia Prostática Benigna

Papel do Músculo Liso e Inervação Autonômica na Próstata

O componente muscular liso da próstata desempenha um papel crucial na fisiopatologia dos **sintomas do trato urinário inferior (LUTS)** associados à **HPB**. Há uma concentração significativa de fibras musculares lisas ao redor da uretra, na **zona central** e na **zona de transição**. O tônus basal destas fibras musculares é mantido pela inervação do sistema nervoso simpático. Nervos simpáticos liberam **noradrenalina** em suas terminações próximas às células musculares lisas prostáticas. A **noradrenalina** atua em dois tipos principais de receptores adrenérgicos presentes nestas células: **receptores alfa-1 adrenérgicos** e **receptores alfa-2 adrenérgicos**.

Mecanismo de Contração do Músculo Liso Prostático

A ativação dos **receptores alfa-1 adrenérgicos** pela **noradrenalina** desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que envolve a produção de **fosfatidilinositol trifosfato (IP3)**. O IP3, por sua vez, induz a liberação de cálcio de estoques intracelulares e a abertura de canais de cálcio na membrana plasmática, levando ao aumento da concentração de cálcio citosólico. Este aumento de cálcio ativa a maquinaria contrátil da célula muscular lisa, resultando em contração. Simultaneamente, a ativação dos **receptores alfa-2 adrenérgicos** pela **noradrenalina** leva à inibição da adenilil ciclase, diminuindo os níveis intracelulares de **AMP cíclico (AMPc)**. A redução do AMPc também favorece a contração do músculo liso. Portanto, a estimulação simpática via **noradrenalina** promove a contração da musculatura lisa periuretral, reduzindo o lúmen da **uretra prostática** e contribuindo para os **LUTS obstrutivos**.

Base Farmacológica dos Alfa-Bloqueadores na HPB

A compreensão do controle adrenérgico do tônus muscular liso prostático levou ao desenvolvimento de uma classe de medicamentos para o tratamento dos **LUTS** associados à **HPB**: os

alfa-bloqueadores adrenérgicos. Estes fármacos, como **doxazosina**, **alfuzosina**, **tansulosina** e **silodosina**, antagonizam competitivamente a ligação da **noradrenalina** aos **receptores alfa-1 adrenérgicos** (e, em alguns casos, alfa-2) na musculatura lisa da **uretra prostática** e do **colo vesical**. Ao bloquear a ação contrátil da **noradrenalina**, esses medicamentos promovem o relaxamento do músculo liso, resultando em dilatação da **uretra prostática** e melhora do fluxo urinário e dos sintomas obstrutivos. O efeito dos **alfa-bloqueadores** é relativamente rápido, proporcionando alívio sintomático em questão de horas ou dias após o início do tratamento.

Morfologias da Hiperplasia Prostática Benigna

A **HPB** pode apresentar diferentes padrões de crescimento, resultando em distintas morfologias prostáticas que impactam a apresentação clínica e a abordagem terapêutica. Uma forma comum é a **hiperplasia predominante do lobo mediano**, onde este cresce significativamente para dentro da bexiga, enquanto os lobos laterais podem ter crescimento mínimo. Durante a micção, o lobo mediano aumentado pode funcionar como uma válvula, obstruindo o **colo vesical** e dificultando o esvaziamento. Outros pacientes podem apresentar **hiperplasia predominante dos lobos laterais**, com compressão bilateral da uretra. Uma terceira configuração envolve o crescimento significativo tanto dos lobos laterais quanto do lobo mediano, geralmente associada a sintomas mais severos e maior indicação cirúrgica. Por fim, pode haver crescimento mais localizado ou assimétrico. A identificação da morfologia da hiperplasia, geralmente por ultrassonografia ou cistoscopia, pode auxiliar no planejamento do tratamento, especialmente cirúrgico.

Epidemiologia da Hiperplasia Prostática Benigna

Estudos epidemiológicos, alguns datando desde a década de 1940, demonstraram consistentemente uma forte correlação entre a prevalência de **HPB** histologicamente comprovada e o envelhecimento masculino. A prevalência aumenta progressivamente com a idade, sendo um achado quase universal em homens idosos. A partir dos 80 anos, a maioria dos homens apresenta evidência histológica de HPB, embora nem todos desenvolvam sintomas clínicos. Esta correlação bem estabelecida com a idade solidificou a compreensão da HPB como um processo relacionado ao envelhecimento, influenciado por fatores hormonais (principalmente androgênios) e outros fatores de crescimento locais. O foco da pesquisa subsequente deslocou-se da simples confirmação da prevalência para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e o desenvolvimento de tratamentos eficazes.

Avaliação Clínica e Diagnóstica

Ferramenta de Avaliação Sintomática: IPSS

A principal ferramenta para quantificar a severidade dos **LUTS** em pacientes com suspeita de **HPB** é o **Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS - International Prostate Symptom Score)**. Este questionário validado, traduzido e adaptado para o português, é amplamente utilizado na prática clínica. O IPSS consiste em sete perguntas que avaliam a frequência de diferentes sintomas urinários ocorridos no último mês. Cada pergunta oferece cinco opções de resposta, pontuadas de 0 (nunca) a 5 (quase sempre). A pontuação total do IPSS varia, portanto, de 0 a 35. O questionário pode ser auto-administrado pelo paciente ou aplicado pelo profissional de saúde, que pode adaptar a linguagem conforme necessário, especialmente em populações com menor escolaridade. É fundamental que o paciente não esteja utilizando medicamentos para **LUTS** no momento da primeira avaliação com IPSS, para evitar resultados falseados.

Interpretação e Componentes do IPSS

A pontuação total do IPSS permite classificar a severidade dos sintomas em três categorias: **Leve (0-7 pontos)**, **Moderada (8-19 pontos)** e **Grave (20-35 pontos)**. O escore é calculado somando-se os pontos de cada uma das sete respostas. Um escore total de 35 indica a presença de todos os sintomas na frequência máxima ("quase sempre"), enquanto um escore de 0 indica ausência completa de sintomas. É importante notar que a pontuação máxima é 35; valores superiores indicam erro no cálculo ou na aplicação do questionário. As sete perguntas do IPSS abrangem tanto **sintomas de esvaziamento**(obstrutivos) quanto **sintomas de armazenamento** (irritativos). A distinção entre estes dois tipos de **LUTS** é crucial para a compreensão da fisiopatologia subjacente.

Classificação dos Sintomas do IPSS: Armazenamento vs. Esvaziamento

As perguntas do IPSS podem ser categorizadas como avaliando **sintomas de esvaziamento** ou **sintomas de armazenamento**. **Algo frequentemente cobrado em provas é** a classificação de sintomas específicos do IPSS. Por exemplo, a pergunta sobre a frequência de **jato urinário fraco** refere-se a um **sintoma de esvaziamento**, pois ocorre durante o ato miccional. Similarmente, a sensação de **esvaziamento incompleto da bexiga** após a micção, embora percebida após o término, relaciona-se à fase de esvaziamento e é classificada como tal. A necessidade de **parar e recomeçar a micção várias vezes**(intermitência) e a necessidade de **fazer força para iniciar a micção**(hesitação) são também

sintomas clássicos de esvaziamento. Por outro lado, a necessidade de **urinar novamente em menos de duas horas** (frequência), a **dificuldade em adiar a micção** (urgência) e a necessidade de **levantar à noite para urinar** (noctúria) são classificados como **sintomas de armazenamento**. A **noctúria** relevante para o IPSS é aquela em que o indivíduo desperta especificamente pela vontade de urinar, e não por outros motivos (sono leve, etc.).

Implicações Clínicas da Classificação dos LUTS

A análise detalhada dos tipos de **LUTS** (armazenamento vs. esvaziamento) predominantes no escore IPSS de um paciente fornece informações adicionais sobre a possível causa dos sintomas e a provável resposta ao tratamento. Em homens com **HPB**, frequentemente predominam os **sintomas de esvaziamento** devido à obstrução infravesical. Em mulheres, que não possuem próstata, os **LUTS** são mais comumente de armazenamento, relacionados a condições como bexiga hiperativa. No entanto, homens com HPB de longa data podem desenvolver disfunção vesical secundária (bexiga hiperativa ou hipocontrátil), manifestando também **sintomas de armazenamento** significativos. Identificar um predomínio de sintomas de armazenamento em um homem com HPB pode indicar alterações secundárias na bexiga, o que pode limitar a melhora completa dos sintomas mesmo após tratamento eficaz da obstrução prostática (seja clínico ou cirúrgico). Nestes casos, é importante ajustar as expectativas do paciente quanto aos resultados do tratamento, explicando que sintomas como noctúria e urgência podem persistir parcialmente.

Estratificação de Risco e Conduta Baseada no IPSS

A classificação da severidade dos sintomas pelo IPSS (Leve, Moderada, Grave) orienta a conduta inicial. Pacientes com **sintomas leves (IPSS 0-7)**geralmente não requerem tratamento ativo, sendo apropriada a conduta expectante (**watchful waiting**), com reavaliações periódicas. Pacientes com **sintomas moderados (IPSS 8-19)** são candidatos a **tratamento clínico** com medicamentos (alfa-bloqueadores e/ou inibidores da 5-alfa-redutase). Pacientes com **sintomas graves (IPSS 20-35)** também iniciam tratamento clínico, mas apresentam maior probabilidade (superior a 50%) de refratariedade ao tratamento medicamentoso e eventual necessidade de **tratamento cirúrgico**. Esta estratificação permite uma abordagem individualizada e direcionada ao manejo da **HPB**.

Monitoramento da Resposta ao Tratamento com IPSS

O IPSS também é uma ferramenta fundamental para monitorar a eficácia do tratamento instituído. Após iniciar a terapia (clínica ou cirúrgica), o paciente é reavaliado, geralmente após um período de 1 a 3 meses para tratamento clínico, e o IPSS é reaplicado. O sucesso do tratamento é definido por uma **redução clinicamente significativa** no escore. Considera-se resposta positiva se ocorrer uma **redução de pelo menos 6 pontos** no escore total em relação ao basal, ou se o paciente **mudar de categoria de severidade** para uma mais branda (e.g., de Grave para Moderado, ou de Moderado para Leve). Se o paciente não atingir esses critérios de melhora, ele é considerado **refratário ao tratamento clínico**, e a indicação de tratamento cirúrgico deve ser considerada.

Avaliação Laboratorial Inicial na HPB

A avaliação laboratorial básica de um paciente com suspeita de **HPB** inclui a dosagem do **Antígeno Prostático Específico (PSA)**, avaliação da **função renal** e **exame de urina tipo I com urocultura**. O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas (normais e neoplásicas). O **PSA total** circula no sangue ligado a proteínas (como alfa-1-antiquimotripsina e alfa-2-macroglobulina) e em forma livre. A **HPB** pode elevar o PSA total, assim como o **câncer de próstata**, prostatite e manipulação prostática. A avaliação do **PSA livre** e o cálculo da **relação PSA livre/PSA total (%PSA livre)** podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre HPB e câncer em casos de PSA total na "zona cinzenta" (tipicamente entre 4 e 10 ng/mL).

Interpretação da Relação PSA Livre/Total

A relação **PSA livre/PSA total (%PSA livre)** é útil para estratificar o risco de câncer de próstata em pacientes com PSA total elevado, mas dentro da faixa de 4 a 10 ng/mL. Valores fora dessa faixa (menores que 4 ou maiores que 10 ng/mL) invalidam a utilidade clínica desta relação. Células de **adenocarcinoma de próstata**, por serem metabolicamente mais ativas e menos diferenciadas, tendem a produzir PSA que é rapidamente ligado a proteínas, resultando em menor proporção de PSA livre circulante. Por outro lado, na **HPB**, as células prostáticas benignas produzem PSA de forma mais "organizada", liberando maior proporção de PSA livre. Convencionalmente, um valor da relação **%PSA livre ≥ 0.18 (ou 18%)** sugere menor probabilidade de câncer e maior probabilidade de **HPB** como causa da elevação do PSA. Valores < **0.18** aumentam a suspeita de câncer e geralmente indicam a necessidade de investigação adicional, como **biópsia prostática**. É importante notar que o uso de **inibidores da 5-alfa-redutase (5-ARIs)** interfere nesta relação, não sendo válida em pacientes sob essa medicação.

Importância da Avaliação Renal e Urinária

A avaliação da **função renal** (geralmente pela dosagem de **creatinina sérica**) é essencial, pois a **HPB** pode causar obstrução do trato urinário superior (hidronefrose bilateral) e levar à **insuficiência renal** crônica. Identificar a deterioração da função renal relacionada à HPB é uma indicação absoluta para tratamento desobstrutivo, geralmente cirúrgico. Além disso, a presença de comorbidades que afetam a função renal (e.g., diabetes, hipertensão) deve ser considerada no manejo global do paciente. O **exame de urina tipo I e a urocultura** são fundamentais para descartar **infecção do trato urinário (ITU)**. Uma ITU ativa pode mimetizar ou exacerbar os **LUTS**, levando a uma pontuação falsamente elevada no IPSS. Se uma ITU for detectada, ela deve ser tratada adequadamente antes de se reavaliar a intensidade dos LUTS com o IPSS e definir a conduta para a HPB. A presença de hematúria microscópica ou macroscópica também deve ser investigada. A prostatite também pode elevar o PSA (total e livre) e mimetizar sintomas de HPB.

Papel da Ultrassonografia na Avaliação da HPB

A solicitação de exames de imagem, como a **ultrassonografia do trato urinário e da próstata**, não é rotineira para todos os pacientes com **LUTS**. A indicação principal é para pacientes com **sintomas moderados a graves (IPSS ≥ 8)** ou na presença de complicações como hematúria, ITU recorrente, insuficiência renal ou suspeita de litíase vesical. A ultrassonografia permite avaliar o **volume prostático**, a presença de **lobo mediano proeminente**(protrusão intravesical da próstata - PIV), o **resíduo pós-miccional (RPM)**, a espessura da parede vesical (indicativa de hipertrofia do detrusor), a presença de **cálculos vesicais** e a ocorrência de **hidronefrose** uni ou bilateral. A ultrassonografia abdominal (suprapúbica) permite visualizar a bexiga e os rins, enquanto a ultrassonografia transretal oferece melhor detalhamento da arquitetura prostática e cálculo mais preciso do volume.

Achados Ultrassonográficos Relevantes na HPB

A ultrassonografia pode revelar diversos achados relevantes no contexto da **HPB**. O **volume prostático**, calculado automaticamente pelo aparelho a partir das medidas nos três eixos, ajuda a classificar o tamanho da hiperplasia (considera-se normal até cerca de 30-35g; volumes acima disso indicam aumento). Volumes muito grandes (e.g., > 80-100g) podem influenciar a escolha da técnica cirúrgica. A presença de **protrusão intravesical do lobo mediano** é um forte indicador de obstrução. O **resíduo pós-miccional (RPM)**elevado indica esvaziamento vesical ineficaz. A presença de **trabeculação vesical** (espessamento irregular da parede da bexiga) e **divertículos vesicais**são sinais de esforço

crônico da bexiga para vencer a obstrução. **Cálculos vesicais** podem se formar devido à estase urinária. A **hidronefrose** indica repercussão no trato urinário superior e requer atenção imediata.

Tratamento da Hiperplasia Prostática Benigna

Abordagem Terapêutica Baseada na Severidade dos Sintomas

O tratamento da **HPB** é escalonado conforme a severidade dos sintomas, avaliada pelo IPSS, e a presença de complicações. Pacientes com **sintomas leves (IPSS 0-7)** são manejados com **conduta expectante (watchful waiting)**, que inclui monitoramento periódico e orientações sobre estilo de vida. Para pacientes com **sintomas moderados (IPSS 8-19)** ou **graves (IPSS ≥ 20)**, o **tratamento medicamentoso** é a primeira linha. As duas classes principais de medicamentos são os **alfa-bloqueadores** e os **inibidores da 5-alfa-redutase (5-ARIs)**. O tratamento cirúrgico é reservado para pacientes com sintomas graves refratários ao tratamento clínico, aqueles que não desejam ou não toleram a medicação, ou na presença de indicações absolutas para cirurgia.

Alfa-Bloqueadores: Mecanismo e Efeitos Clínicos

Os **alfa-bloqueadores adrenérgicos** (e.g., **doxazosina, tansulosina, alfuzosina, silodosina**) atuam relaxando a musculatura lisa da **uretra prostática** e do **colo vesical** ao bloquear os **receptores alfa-1 adrenérgicos**. Este relaxamento reduz a resistência ao fluxo urinário (componente dinâmico da obstrução), aliviando rapidamente os **LUTS**, especialmente os obstrutivos. O início de ação é rápido, com melhora sintomática percebida em horas ou dias. No entanto, o efeito é dependente da presença contínua do medicamento; a interrupção do uso leva ao retorno dos sintomas em cerca de 12-24 horas. Os alfa-bloqueadores não alteram o tamanho da próstata nem a progressão natural da **HPB**. São geralmente bem tolerados, mas podem causar efeitos colaterais como hipotensão postural, tontura e ejaculação retrógrada (principalmente com os mais seletivos para subtipo alfa-1A, como tansulosina e silodosina).

Inibidores da 5-Alfa-Redutase (5-ARIs): Mecanismo e Efeitos Clínicos

Os **inibidores da 5-alfa-redutase (5-ARIs)**, como a **finasterida (dose de 5mg)** e a **dutasterida (dose de 0,5mg)**, atuam bloqueando a enzima **5-alfa-redutase**, responsável pela conversão da testosterona em **di-hidrotestosterona (DHT)** dentro das células prostáticas. A DHT é o principal

andrógeno responsável pelo crescimento prostático na **HPB**. Ao reduzir os níveis intraprostáticos de DHT, os 5-ARIs diminuem o estímulo proliferativo e induzem a **apoptose** das células epiteliais prostáticas, levando a uma redução gradual do volume da próstata (componente estático da obstrução). Este efeito de redução do tamanho prostático (cerca de 20-30% após 6-12 meses) leva a uma melhora dos **LUTS** e pode reduzir o risco de progressão da HPB (retenção urinária aguda, necessidade de cirurgia). É crucial usar a dose correta (finasterida 5mg, não a dose de 1mg usada para alopecia androgênica).

Considerações sobre o Uso de 5-ARIs: Efeitos sobre o PSA e Efeitos Colaterais

O tratamento com **5-ARIs** requer tempo para apresentar efeito clínico significativo, geralmente de **6 a 12 meses**. Isso pode impactar a aderência do paciente, que pode não perceber melhora imediata. Um efeito importante dos 5-ARIs é a **redução dos níveis de PSA sérico em aproximadamente 50%**após 6 meses de uso. Portanto, em pacientes utilizando finasterida ou dutasterida, o valor do PSA medido deve ser **multiplicado por dois** para uma interpretação correta e comparação com valores de referência ou basais. A relação PSA livre/total perde sua validade diagnóstica nestes pacientes. Os efeitos colaterais mais relevantes dos 5-ARIs estão relacionados à esfera sexual, incluindo **diminuição da libido, disfunção erétil e redução do volume ejaculatório**. Estes efeitos podem levar à descontinuação do tratamento por parte de alguns pacientes.

Terapia Combinada: Alfa-Bloqueador + 5-ARI

A combinação de um **alfa-bloqueador** com um **5-ARI** é uma estratégia terapêutica eficaz, especialmente para pacientes com próstatas aumentadas e sintomas moderados a graves. Grandes estudos clínicos (como MTOPS e CombAT) demonstraram que a terapia combinada é superior à monoterapia na melhora dos **LUTS** e na redução do risco de progressão clínica da **HPB** a longo prazo. A lógica é combinar o rápido alívio sintomático proporcionado pelo alfa-bloqueador com a redução do volume prostático e modificação da doença a longo prazo oferecida pelo 5-ARI. Inicialmente, a combinação melhora a aderência, pois o paciente percebe o benefício rápido do alfa-bloqueador enquanto aguarda o efeito mais lento do 5-ARI.

Estratégia de Longo Prazo com Terapia Combinada

Após um período de tratamento combinado (geralmente 1 ano ou mais), se houver comprovação de redução significativa do volume prostático (avaliado por ultrassonografia) e melhora sustentada dos

sintomas, pode-se considerar a **suspensão do alfa-bloqueador**, mantendo apenas o **5-ARI** a longo prazo ("ad eternum"). A manutenção do 5-ARI é necessária para prevenir o re-crescimento prostático e o retorno dos sintomas, pois a **HPB** é uma condição crônica e progressiva. A decisão de retirar o alfa-bloqueador deve ser individualizada. No entanto, se os efeitos colaterais dos 5-ARIs (principalmente os sexuais) forem intoleráveis para o paciente, a descontinuação da medicação e a consideração de tratamento cirúrgico tornam-se opções. A discussão sobre os riscos e benefícios de cada abordagem é fundamental.

Indicações Absolutas para Tratamento Cirúrgico da HPB

Existem situações clínicas em que o tratamento cirúrgico da **HPB** é considerado mandatório, independentemente da severidade dos sintomas avaliada pelo IPSS ou da resposta prévia ao tratamento clínico. Estas são as **indicações absolutas para cirurgia**:

1. **Retenção urinária aguda (RUA) refratária:** Falha em urinar espontaneamente após uma ou mais tentativas de retirada de sonda vesical, mesmo sob uso de alfa-bloqueador.

2. **Infecções do trato urinário (ITU) recorrentes:** Três ou mais episódios de ITU comprovada em um ano, ou dois episódios em seis meses, atribuíveis à estase urinária causada pela HPB.

3. **Litíase vesical secundária à HPB:** Formação de cálculos na bexiga devido à obstrução e estase urinária. A simples presença de cálculo vesical em paciente com HPB indica cirurgia para remover o cálculo e tratar a obstrução prostática.

4. **Hematúria macroscópica recorrente ou persistente:** Sangramento significativo na urina, refratário ao tratamento conservador (excluindo-se outras causas de hematúria), causado pela vascularização aumentada da próstata hiperplásica.

5. **Insuficiência renal secundária à HPB:** Deterioração da função renal (elevação da creatinina, hidronefrose) causada pela obstrução crônica do trato urinário pela próstata aumentada.

A presença de qualquer uma dessas condições indica a necessidade de intervenção cirúrgica para aliviar a obstrução e prevenir complicações graves.

Opções de Tratamento Cirúrgico: Ressecção Transuretral da Próstata (RTU-P)

A **Ressecção Transuretral da Próstata (RTU-P)** é considerada o padrão-ouro histórico para o tratamento cirúrgico da **HPB**, especialmente para próstatas de volume pequeno a moderado (tipicamente < 80g). O procedimento é realizado endoscopicamente através da uretra. Utiliza-se um **ressectoscópio**, que possui uma alça metálica diatérmica na extremidade. Sob visão direta, a alça é aquecida por corrente elétrica (monopolar ou bipolar) e utilizada para "raspar" ou ressecar o tecido prostático hiperplásico (adenoma) que obstrui a uretra. Os fragmentos de tecido ressecado caem na bexiga e são aspirados ao final do procedimento. A cirurgia é realizada com irrigação contínua de fluido (tradicionalmente **sorbitol** ou glicina em RTU monopolar; soro fisiológico em RTU bipolar) para manter o campo visual limpo e remover os fragmentos. O uso de sorbitol evita a absorção de eletrólitos, mas a absorção excessiva de fluido hipotônico pode causar a síndrome pós-RTU (hiponatremia dilucional). O soro fisiológico na RTU bipolar elimina esse risco.

Opções de Tratamento Cirúrgico: Terapias com Laser

Diversas tecnologias de laser foram desenvolvidas para o tratamento cirúrgico da **HPB**, oferecendo alternativas à RTU-P, com vantagens potenciais em termos de hemostasia e tempo de internação. O **Laser Verde (Greenlight Laser)** utiliza um laser KTP ou LBO para realizar a **fotovaporização seletiva da próstata (PVP)**. A energia do laser é absorvida pela hemoglobina, aquecendo o tecido a altas temperaturas (próximo a 400°C) e causando sua vaporização instantânea (transformação em bolhas de gás). Isso cria um canal desobstruído na uretra prostática. Uma das principais vantagens dos lasers, incluindo o Greenlight e o Holmium Laser (usado para enucleação - HoLEP), é a excelente **hemostasia**, permitindo operar pacientes em uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários com menor risco de sangramento significativo. A recuperação costuma ser rápida, com menor tempo de sondagem vesical e internação hospitalar em comparação com a RTU-P tradicional.

Opções de Tratamento Cirúrgico: Prostatectomia Simples (Aberta, Laparoscópica ou Robótica)

Para próstatas de grande volume (geralmente > 80-100g, podendo chegar a 150-200g ou mais), os procedimentos transuretrais como RTU-P ou vaporização a laser podem ser tecnicamente difíceis, demorados e incompletos. Nestes casos, a **prostatectomia simples** (também chamada adenomectomia prostática) é indicada. Este procedimento remove apenas o **adenoma prostático** (a parte central

hiperplásica da próstata, correspondente principalmente à zona de transição), preservando a cápsula prostática periférica. É diferente da prostatectomia radical realizada para câncer, que remove toda a glândula prostática e as vesículas seminais. A prostatectomia simples pode ser realizada por via **aberta** (incisão suprapúbica ou retropúbica), **laparoscópica** ou **robótica**. A abordagem robótica oferece vantagens como menor sangramento, melhor visualização e recuperação potencialmente mais rápida em comparação com a cirurgia aberta.

Detalhes da Técnica de Prostatectomia Simples Robótica

A **prostatectomia simples robótica** é realizada por via transabdominal, geralmente intraperitoneal e transvesical. Após a criação do pneumoperitônio e inserção dos portais robóticos, a bexiga é identificada e preenchida com soro fisiológico através de uma sonda uretral. Realiza-se uma cistotomia (incisão na parede anterior da bexiga) para acessar o interior vesical. O adenoma prostático, frequentemente visível como uma protrusão no assoalho vesical (lobo mediano), é identificado. Realiza-se uma incisão circunferencial na mucosa vesical ao redor do colo e do adenoma. Utilizando os instrumentos robóticos, disseca-se cuidadosamente o plano entre o adenoma e a cápsula prostática (**zona periférica** e **zona fibromuscular anterior**). O adenoma é progressivamente liberado e enucleado ("descascado") da cápsula. Os **óstios ureterais** devem ser identificados e preservados. Após a remoção completa do adenoma (que é colocado em um saco extrator e removido ao final), realiza-se hemostasia rigorosa da loja prostática. A cistotomia é então suturada. Uma sonda vesical de grosso calibre é mantida por alguns dias para drenagem e irrigação, se necessário. A taxa de sangramento costuma ser baixa com a técnica robótica. O tempo de sondagem pode ser um pouco maior que nas técnicas transuretrais. Os resultados funcionais em termos de melhora do fluxo urinário são excelentes, especialmente para próstatas volumosas.

Informações Adicionais

Detalhes sobre a Concentração do PSA

A mensuração do **PSA sérico** é realizada em **nanogramas por mililitro (ng/mL)**. É relevante compreender a magnitude extremamente pequena que esta unidade representa, correspondendo a 10^{-9} gramas por mililitro. Esta escala de concentração implica que mesmo valores considerados clinicamente significativos, como 4 ng/mL ou 9 ng/mL, referem-se a quantidades ínfimas da proteína na circulação sistêmica, requerendo métodos de detecção altamente sensíveis. A representação numérica de um nanograma envolve nove casas decimais antes do dígito significativo (0,000000001 g).

Visualização Endoscópica dos Ductos Ejaculatórios

Durante a **cistoscopia**, a identificação precisa dos óstios dos **ductos ejaculatórios**, localizados no **verumontano**, pode ser desafiadora. Frequentemente, estas aberturas são diminutas e podem estar obscurecidas pela mucosa prostática adjacente, tornando sua visualização direta difícil mesmo com instrumentação endoscópica adequada.

Contextualização da Classificação de Gleason

A classificação de **Gleason** para o adenocarcinoma de próstata gradua a agressividade tumoral com base nos padrões arquiteturais observados histologicamente. Essencialmente, esta classificação reflete o grau de diferenciação celular e a extensão da **invasão tumoral**. Padrões de baixo grau (e.g., Gleason 6) geralmente mostram glândulas mais bem formadas com invasão limitada, enquanto graus mais elevados (e.g., Gleason 7 e acima) indicam perda da arquitetura glandular normal e padrões de invasão mais agressivos e infiltrativos, correlacionando-se com pior prognóstico. A quebra da membrana basal é um pré-requisito para a invasão, característica fundamental da neoplasia maligna.

Evidências Históricas sobre Dependência Androgênica

As observações clínicas que fundamentam a dependência androgênica da **HPB** incluem dados históricos de populações específicas. Indivíduos em certas regiões remotas, como no interior da Ásia e da África, que foram submetidos à **castração** antes ou durante a puberdade por razões socioculturais, não desenvolveram HPB posteriormente, mesmo pertencendo a linhagens com predisposição genética. A ausência do estímulo androgênico ao longo da vida adulta impediu o desenvolvimento da hiperplasia prostática nessas populações.

Complicações da Insuficiência Renal Crônica Secundária à HPB

Nos casos em que a **HPB** leva à **obstrução da saída vesical** grave e prolongada, pode ocorrer **insuficiência renal crônica** terminal, requerendo **hemodiálise**. Nestes cenários, a mortalidade do paciente, embora não diretamente causada pela HPB, pode ser uma consequência de complicações relacionadas ao tratamento dialítico. Exemplos de eventos adversos fatais durante a hemodiálise incluem **choque hipovolêmico** ou outras complicações técnicas e clínicas inerentes ao procedimento.

Contexto Epidemiológico da Esquistossomose Vesical

A **esquistossomose vesical**, causada por espécies de *Schistosoma* que têm tropismo pela parede da bexiga, é citada como uma causa de doença primária da bexiga que pode afetar a função do órgão. É pertinente notar que, embora a esquistossomose mansônica (com foco hepato-intestinal) seja endêmica em certas áreas do Brasil, a forma vesical da doença é considerada menos frequente no contexto epidemiológico brasileiro em comparação com regiões como o Norte da África.

Interpretação Quantitativa da Relação PSA Livre/Total

A interpretação da relação **PSA livre/total** na faixa de PSA total entre 4 e 10 ng/mL pode ser detalhada quantitativamente para estimar o risco de malignidade. Por exemplo, um paciente apresentando PSA total de 8 ng/mL e PSA livre de 0.1 ng/mL resultaria em uma relação de 0.1/8 = 0.0125 (ou 1.25%). Valores da relação que se aproximam progressivamente de zero (indicando uma proporção muito baixa de PSA livre, como 0.10, 0.09, 0.08, etc.) estão associados a uma probabilidade crescente de **neoplasia prostática**. Inversamente, valores que se distanciam progressivamente do limiar de corte (geralmente em torno de 0.15 a 0.25, incluindo o valor de 0.18 mencionado) e aumentam (e.g., 0.20, 0.25), indicando uma maior proporção de PSA livre, reforçam a probabilidade de **HPB** ser a causa primária da elevação do PSA total. A utilização de um ponto de corte específico, como 0.18, serve como um guia clínico, mas a interpretação deve considerar o valor contínuo da relação no contexto clínico global.

Exemplo de Cálculo do Escore IPSS

A pontuação total do **IPSS (Escore Internacional de Sintomas Prostáticos)** é obtida pela soma aritmética das pontuações individuais atribuídas às respostas de cada uma das sete questões sobre sintomas urinários. A título de exemplo prático, considere um paciente que, ao responder o questionário referente ao último mês, atribua os seguintes escores para as sete perguntas: 1 ponto para a primeira questão, 2 pontos para a segunda, 0 pontos para a terceira, 2 pontos para a quarta, e 0 pontos para a quinta, sexta e sétima questões. O cálculo do escore total para este paciente seria: 1 + 2 + 0 + 2 + 0 + 0 + 0 = 5 pontos. De acordo com a estratificação de gravidade padrão, um escore total de 5 pontos situa o paciente na categoria de **sintomas leves** (faixa de 0 a 7 pontos), de um máximo possível de 35 pontos. Este cálculo simples permite quantificar objetivamente a severidade dos LUTS reportados pelo paciente.

Seleção de Fluidos de Irrigação na RTU Monopolar

A seleção adequada do fluido de irrigação é um aspecto crítico da segurança durante a **Ressecção Transuretral da Próstata (RTU-P)** realizada com energia **monopolar**. O uso de **solução salina isotônica (cloreto de sódio 0,9%)** é contraindicado nesta modalidade, pois, por ser uma solução rica em eletrólitos (íons Na+ e Cl-), ela conduz a corrente elétrica de forma difusa através do campo cirúrgico e do paciente. Isso dispersaria a energia, impedindo a concentração necessária na alça de ressecção para o corte e a coagulação eficazes do tecido prostático, além de criar um risco de queimaduras em locais não intencionais (e.g., no local da placa de retorno do eletrocautério). Por outro lado, o uso de **água destilada**, embora seja eletricamente não condutora, apresenta risco significativo devido à sua extrema hipotonicidade. A absorção intravascular de grandes volumes de água destilada durante o procedimento pode levar à lise de hemácias (hemólise) e a uma rápida e severa **hiponatremia dilucional**, condição conhecida como **síndrome pós-RTU**, com graves consequências neurológicas e sistêmicas. Por estas razões, soluções que são eletricamente não condutoras (ou de baixa condutividade) e que possuem osmolaridade próxima à do plasma (aproximadamente isosmóticas ou levemente hipotônicas), como as soluções de **sorbitol** ou **glicina**, tornaram-se o padrão para a RTU-P monopolar. Elas permitem o funcionamento adequado do eletrocautério monopolar, minimizando o risco de condução elétrica difusa e reduzindo, embora não eliminando completamente, o risco de hiponatremia dilucional em caso de absorção excessiva de fluido.

MSAN