

## SONOGRAPHIC-URODYNAMIC EVALUATION OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA TREATED WITH ALPHA-BLOCKER

CARLOS H.S. MANES, ANDRÉ G. CAVALCANTI, ALFREDO F. CANALINI,  
VALTER JAVARONI, D. RACHID FILHO, JOSÉ B. SOUTO

Section of Urology, Souza Aguiar Municipal Hospital, and Division of Urology,  
State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

### ABSTRACT

**Objective:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common disease in the elderly men. New drugs have been developed to treat the lower urinary tract symptoms related to BPH and provide a better quality of life. The objective of this study is to analyze the effects of the alpha-blocker doxazosin on bladder neck opening.

**Materials and Methods:** In a prospective study, 30 patients with obstructive symptoms due to BPH were analyzed. The effects of doxazosin were evaluated by transrectal sonography together with urodynamic parameters (bladder neck opening, flow rate, voiding pressure and existence of uninhibited contractions) and I-PSS questionnaire. Transrectal ultrasound studies were done in rest and during voiding. All patients used doxazosin for at least 30 days and the urodynamic evaluation and I-PSS score were performed before and after the use of alpha-blockers. Statistical analysis included Wilcoxon test, Student t test and Thorndicke coefficient of variance.

**Results:** Forty-seven percent and 57% of all patients using alpha-blockers had relief in obstructive and irritative symptoms respectively. The sonographic-urodynamic parameters showed an increase of 22% in the maximum flow rate and of 26% in the width of the bladder neck opening, and a decrease of 69% in voiding pressure.

**Conclusions:** The results of this study confirmed that alpha-blockers relieve urinary symptoms related to BPH. The effects of doxazosin as studied by sonographic-urodynamic parameters consisted of an increase in both maximum flow rate and bladder's neck opening, and a decrease in voiding pressure.

**Key words:** prostate; prostatic hyperplasia; sonography; urodynamics; alpha-blockers

**Braz J Urol, 27: 55-59, 2001**

### INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é o tumor benigno mais comum do homem (1). Com o aumento da expectativa de vida nas últimas décadas, a prevalência da HPB vem crescendo (2).

Os sintomas antes denominados de prostatismo e relacionados ao aumento prostático, atualmente são conhecidos como sintomas urinários do trato urinário, não sendo específicos da HPB ou do sexo masculino (3,4).

Atualmente o mecanismo fisiopatológico da HPB é atribuído a 2 fatores: mecânico (anatômico) e dinâmico (funcional). O fator mecânico está relacionado ao aumento da massa prostática adenomatosa, principalmente na área peri-uretral. O fator dinâmico está relacionado ao aumento do tônus da musculatura lisa por aumento da intensidade da atividade simpática na cápsula prostática e no colo vesical, locais ricos em receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (5,6).

O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da doxazosina, um  $\alpha$ -bloqueador adrenérgico, anali-

sando-se os resultados da associação sono-urodinâmica (abertura do colo vesical, fluxo máximo, pressão de micção e presença de contrações não inibidas) e do escore internacional de sintomas prostáticos (I-PSS), em pacientes portadores de HPB.

## MATERIAL E MÉTODOS

Durante o período de 15 meses (abril de 97 a julho de 98), foram avaliados 37 pacientes do sexo masculino com diagnóstico de HPB. Trinta homens completaram todas as etapas de avaliação, sendo incluídos no estudo.



**Figure 1** - Transrectal sonography demonstrating the evaluation of bladder neck opening (+ +).

*Sonografia transretal demonstrando a avaliação da abertura do colo vesical (+ +).*

Os critérios de inclusão no estudo foram os seguintes: faixa etária de 45 a 80 anos, diagnóstico de HPB (sem limite de massa), escore de sintomas (I-PSS) entre 8 e 30, ausência de tratamento anterior com  $\alpha$ -bloqueadores adrenérgicos ou anti-androgênicos. Foram excluídos na avaliação inicial os pacientes que apresentavam um dos seguintes critérios: cirurgia prostática prévia, história de retenção urinária aguda, infarto do miocárdio recente, presença de outras patologias urológicas concomitantes, portadores de insuficiência hepática e tratamento atual com L-dopa, bloqueadores de canal de cálcio e anti-colinérgicos.

A avaliação inicial dos pacientes foi feita pela escala do índice de sintomas (I-PSS), avaliação da massa prostática com ultra-sonografia transretal, dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA), estudo cistométrico, urofluxometria e avaliação sonográfica transretal do colo vesical durante a micção (Figura). A avaliação ultra-sonográfica foi realizada com o paciente deitado em decúbito lateral esquerdo com o membro inferior direito semi-fletido, utilizando-se um transdutor endocorpóreo linear longitudinal de 5 MHz, concomitante à avaliação cistométrica. A aferição deste parâmetro foi medida em mm.

Utilizou-se na realização dos exames um único grupo de pacientes, considerando-se como grupo controle o sem tratamento. Após a avaliação inicial (grupo sem tratamento), todos os paciente utilizaram a doxazosina, com titulação da dose até 4 mg/dia, por um período de 30 a 60 dias. Após esse período, os pacientes foram submetidos a nova avaliação (grupo pós tratamento), com todos os parâmetros iniciais, com exceção da avaliação da massa prostática e dosagem sérica do PSA.

Na análise estatística foram consideradas as seguintes variáveis: pressão de micção, contrações não inibidas, abertura de colo vesical, fluxo máximo, escore total, sintomas irritativos (perguntas 7-2 e 4 do questionário da I-PSS), e sintomas obstrutivos (perguntas 1-3-5 e 6). Na comparação entre os grupos utilizou-se um método não paramétrico (teste de Wilcoxon), o teste T de Student e o Coeficiente de Variância de Thorndicke (CVT). Os valores foram considerados significativos para  $p < 0.05$ .

**Table 1** - Mean of symptoms score before and after treatment.

*Média de pontos do escore de sintomas pré e pós-tratamento.*

	1st Examination Before Treatment	2nd Examination After Treatment
Total Score	14.27 $\pm$ 5.53	7.33 $\pm$ 4.62
Obstructive Score	7.73 $\pm$ 4.23	3.67 $\pm$ 3.13
Irritative Score	6.53 $\pm$ 3.20	3.70 $\pm$ 2.63

## RESULTADOS

A idade dos pacientes variou de 53 a 76 anos, com média de 64.5 anos. A massa prostática variou de 18 a 80 gramas, com média de 49 gramas.

Na Tabela-1 podemos observar a variação no escore de sintomas total, obstrutivo e irritativo entre o 1o. e 2o. exames (pré e pós tratamento). Observou-se melhora estatisticamente significativa, com redução da média do escore de 51% ( $p = 0.03$ ). Na mediana aplicando-se o coeficiente de variância de Thorndicke (CVT), verificamos uma redução de 41%.

Quando analisamos separadamente os sintomas obstrutivos podemos observar uma melhora estatisticamente significativa com redução da média do escore de 47% ( $p < 0.05$ ). Na mediana, com o CVT obtivemos uma redução nestes sintomas de 39%.

Também observamos uma melhora estatisticamente significativa para os sintomas irritativos como uma redução do escore de sintomas, média de 57% ( $p < 0.05$ ). Na mediana, aplicando-se o CVT a redução foi de 34%.

Entre a primeira e segunda avaliação ultrasonográfica transretal, foi possível observar um aumento na abertura do colo vesical estatisticamente significativo, com elevação de 26% ( $p = 0.01$ ). Com o CVT, a melhora da mediana foi de 5%.

Após o uso da medicação (2o. exame) foi possível observar uma melhora estatisticamente significativa da média do fluxo urinária de 22% ( $p = 0.02$ ), quando comparado ao grupo sem tratamento (1o. exame). Na mediana, com o CVT obtivemos uma melhora de 6%.

Para a pressão de micção obtivemos uma melhora estatisticamente significativa, com redução da média da 69% ( $p < 0.01$ ). Com o CVT, na mediana, a melhora foi de 8%. A Tabela-2 resume a variação na média para a abertura do colo vesical, fluxo urinário e pressão de micção entre o 1o. e 2o. exames.

Para a avaliação da presença de contrações não inibidas e sua intensidade, não foi possível uma avaliação estatística adequada entre os 2 exames, sendo este parâmetro excluído na avaliação final dos resultados, apesar de identificarmos uma diminuição na média da intensidade das CNI entre os 2 exames (20.17 cm H<sub>2</sub>O no 1o. exame e 16.67 cm H<sub>2</sub>O no 2o. exame).

## DISCUSSÃO

Atualmente existem vários tratamentos para a HPB, sendo o objetivo da terapêutica escolhida aliviar os sintomas do doente e melhorar o fluxo urinário (7).

Vários trabalhos na literatura demonstram que os sintomas urinários do trato inferior não são específicos da HPB, e que apenas a avaliação do escore de sintomas ou da fluxometria não são suficientes para o diagnóstico de obstrução na HPB (8,9). A avaliação video-urodinâmica associada à curva de fluxo/pressão é método mais adequado para este diagnóstico, sendo muitas vezes fundamental para correta indicação do tratamento destes doentes (10).

Sabemos que 30 a 70% de homens com HPB evoluem com remissão dos sintomas durante o curso

**Table 2 - Mean of bladder neck opening measurements, maximum flow rate and voiding pressure before and after treatment.**

*Média dos valores de abertura do colo vesical, fluxo urinário máximo e pressão de micção pré e pós-tratamento.*

	1st Examination Before Treatment	2nd Examination After Treatment
Bladder Neck Opening (mm)	3.10 ± 0.88	3.90 ± 1.37
Maximum Flow Rate (ml/s)	9.88 ± 4.78	12.01 ± 5.99
Voiding Pressure (cmH <sub>2</sub> O)	77.63 ± 33.96	53.30 ± 22.24

da doença, mesmo sem qualquer tratamento, ou somente com a utilização de placebo (2,11). Porém, a chance de melhora com o uso de  $\alpha$ -bloqueadores adrenérgicos é superior, variando de 59 a 86% (2).

No presente estudo a média e mediana dos sintomas na avaliação inicial encontram-se no segmento do escore dito “moderado”, o de melhor indicação para o uso de  $\alpha$ -bloqueadores segundo a literatura (12,13). O tempo de utilização da medicação  $\alpha$ -bloqueadora adrenérgica (4 a 8 semanas) para se obter melhora dos sintomas é compatível com os resultados descritos na literatura (14,15).

A variação para menos da média do escore total entre os 2 exames (51%) está condizente com outros trabalhos que utilizaram tanto a doxazosina (16) quanto outros  $\alpha$ -bloqueadores adrenérgicos (14). A divisão do escore em sintomas irritativos e obstrutivos foi feita com o objetivo de verificar se a melhora com a utilização da doxazosina seria seletiva quanto ao tipo de sintoma. Alguns relatos de literatura associam a melhora sintomática da HPB à diminuição dos sintomas obstrutivos com o uso da doxazosina (17). Outros já relatam a melhora da sintomatologia devido principalmente à diminuição dos sintomas irritativos (15). Neste estudo observamos que o  $\alpha$ -bloqueador atua tanto nos sintomas obstrutivos quanto nos irritativos, colaborando para a diminuição do escore total de sintomas.

Cerca de 50% da obstrução ao fluxo urinário da HPB é mediada pela via nervosa simpática, parcialmente reversível com o uso de  $\alpha$ -bloqueadores (13). Podemos observar em nosso estudo uma melhora média da taxa de fluxo máximo de 2.13 ml/s ( $p = 0.02$ ), resultado semelhante à vários estudos realizados com doxazosina (12,15).

A principal ação dos  $\alpha$ -bloqueadores é aliviar a obstrução da via de saída vesical, pela diminuição do tônus da musculatura do colo vesical e cápsula prostática. Postula-se efeito direto da droga sobre a musculatura do detrusor, que estaria com sua inervação alterada nos casos de obstrução, ficando mais sensível ao bloqueio adrenérgico (18). Este efeito poderia alterar a função do detrusor, auxiliando também na queda da pressão de micção (19). No nosso trabalho observamos melhora estatisticamente significativa ( $p < 0.01$ ) na pressão de micção com a utilização da doxazosina. Nosso resultado é superior aos observados na literatu-

ra (15,16). Esta observação pode estar relacionada ao curto período de observação de nossos doentes.

Sabemos que a instabilidade do detrusor é encontrada em cerca de 60% dos pacientes com HPB, e pode ser devida à obstrução infra-vesical, uma vez que um terço destes doentes melhoram após a realização da ressecção prostática (17).

No presente estudo foi possível observar uma diminuição na média da intensidade das contrações não inibidas. Porém, devido ao pequeno número de pacientes com instabilidade vesical no estudo e à pouca uniformidade (alguns pacientes apresentavam contrações não inibidas no 1o. exame deixando de existir no 2o. ao contrário de outros que apresentavam apenas no último), tornou-se difícil um estudo estatístico destes resultados.

Na literatura poucos autores utilizaram a ultra-sonografia em conjunto com a urodinâmica, com aferição de medidas ultra-sonografias da uretra e do colo vesical. Vários trabalhos mostram que a região do colo vesical é rica em receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, a qual responderia clinicamente à medicações  $\alpha$ -bloqueadoras (20). Este estudo procurou evidenciar esta resposta através da associação do estudo dinâmico com a ultra-sonografia, avaliando a abertura do colo vesical após a utilização da doxazosina.

Foi notada que a média de durante a micção foi de 3.10 mm no 1o. exame, subindo para 3.9 mm no 2o. exame, o que corresponde à melhora estatisticamente significativa com  $p < 0.01$ , ou, 26% em pontos percentuais. Verificamos também, aumento da mediana de 3 para 4 mm, confirmada pelo coeficiente de variância de Thorndicke de 0.06, ou 6%.

Os valores encontrados da abertura do colo vesical no 1o. exame estão condizentes com os parâmetros na literatura para pacientes com HPB (20). Verificamos melhora estatisticamente significativa na abertura do colo vesical com o uso da doxazosina, apesar do valor médio do 2o. exame se encontrar abaixo de 5 mm, tido como valor limítrofe em pacientes com e sem HPB (20).

## CONCLUSÕES

Com relação aos parâmetros urodinâmicos, após a administração da doxazosina, observamos au-

mento no fluxo urinário máximo e diminuição da pressão de micção, ambos com significância estatística. A doxazosina apresenta ação sobre o colo vesical de pacientes com HPB, ocasionando aumento na amplitude de sua abertura durante a micção.

## REFERÊNCIAS

- Boyle P: Epidemiology of BPH: present knowledge and study needed. *Eur Urol*, 20: 3-10, 1991.
- David WK, Andriole GL: Medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *AJR*, 164: 11-15, 1995.
- Altwein EJ: The changing therapy of benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol*, 29: 1-6, 1999.
- Lepor H: Advances in benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 22: 237-241, 1995.
- Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, Lepor H: Characterization of human  $\alpha 1$ -adrenoceptors binding sites using radioligand receptor binding on slide mounted tissue section. *J Urol*, 150: 2002-2004, 1993.
- Lepor H, Shapiro E: Characterization of the  $\alpha 1$  adrenergic receptor in human benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 138: 979, 1984.
- Abrams P: Objective evaluation of bladder outlet obstruction. *Br J Urol*, 76: 11-15, 1995.
- Blaivas JG: Pathophysiology and differential diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 32: 5-11, 1988.
- Shapiro E, Lepor H: Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 22: 285-290, 1995.
- Blaivas JG: Multichannel urodynamics studies in men with benign prostatic hyperplasia: indications and interpretation. *Urol Clin North Am*, 17: 543-552, 1990.
- Isaacs JT: Importance of natural history of BPH in the evaluation of pharmacological intervention. *Prostate*, 3: 1-7, 1990.
- Holtgrewe HL: The medical management of lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 25: 555-569, 1998.
- Kirby RS: Clinical pharmacology of  $\alpha 1$ -adrenoceptors antagonists. *Eur Urol*, 36: 48-53, 1999.
- Geller J, Kirschenbaum A, Lepor H, Levine CA: Therapeutic controversies: clinical treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Clinical Endocr Metab*, 80: 745-756, 1995.
- Janknegt RA: Profile of doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *Scand Urol Nephrol*, 29: 21-27, 1995.
- Chapple CR: Selective  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: Rationale and clinical experience. *Eur Urol*, 29: 129-144, 1996.
- Caine M, Raz S, Ziegler M: Adrenergic and colinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol*, 27: 193, 1975.
- Eri LM, Tveter KJ: Alpha blocking in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 154: 923-934, 1995.
- Chapple CR:  $\alpha$ -adrenergic blocking drugs in bladder outflow obstruction: what potential has  $\alpha 1$ -adrenoceptors selectivity? *Br J Urol*, 76: 47-55, 1995.
- Carrerete BF, Canalini AF, Damião R, Filho JAFB, Carneiro KS: Anatomia sonouretrográfica da próstata. *J Br Urol*, 24: 131-137, 1998.

*Received: September 14, 2000*

*Accepted after revision: February 9, 2001*

### Correspondence address:

Dr. Carlos Henrique S. Manes  
Rua Campinas, 101, casa 4  
Rio de Janeiro, RJ, 20561-250, Brazil  
E-mail: carlos.manes@openlink.com.br