

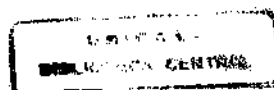
MARCELO LOPES DE LIMA

EFEITOS DA INJEÇÃO DE SUBSTÂNCIAS HIPEROSMÓTICAS NA PRÓSTATA DE RATOS

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação,
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Doutor em Cirurgia

ORIENTADOR: Prof. Dr. UBIRAJARA FERREIRA

Campinas, 1998



9904392

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	TOMBO AMD
V.	00286
Ex.	
TOMBO BC	36545
PROC.	229,99
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	13/02/99
N.º CPD	

CM-00120929-7

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

L628I

Lima, Marcelo Lopes de

Efeitos da injeção de substâncias hiperosmóticas na
próstata de ratos / Marcelo Lopes de Lima. Campinas,
S.P.: [s.n.], 1998.

Orientador : Ubirajara Ferreira

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Rato - Histologia. 2. Rato - Estudos experimentais. I.
Ubirajara Ferreira. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: MARCELO LOPES DE LIMA

Orientador: Prof. Dr. UBIRAJARA FERREIRA

Membros:

1. Prof. Dr. Ubirajara Ferreira
2. Prof. Dr. Carlos Antônio Loui Wacama
3. Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Salomão
4. Prof. Dr. José Luiz
5. Prof. Dr. Lúcio Sérgio Costa da Silva

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

Data 17/98

Dedico esta Tese ...

... à minha família.

*A lembrança dos que se foram permanece viva nos ensinamentos deixados
e no amor dos que Deus mantém ao nosso lado.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Jr., pelo exemplo de dedicação à vida universitária e pelo incentivo às atividades de pesquisa.

Ao amigo e orientador Prof. Dr. Ubirajara Ferreira, pela cooperação e apoio nas batalhas profissionais e universitárias.

Ao Dr. Fábio Negretti e ao Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pelo inestimável auxílio no trabalho de estudo histológico da tese.

Ao amigo Elton Mauricio Teixeira Urici, pelo valioso auxílio na análise estatística.

Aos amigos do Núcleo de Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Willian Adalberto Silva, Ana Cristina de Moraes, Miguel Luiz Cândido e Waldemir Benedito Costa, pela ajuda e agradável convivência durante o trabalho experimental.

O CONHECIMENTO É UMA DÁDIVA DO SENHOR
PARA A COMPREENSÃO DO DESCONHECIDO

(do autor da tese)

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Resumo

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	9
3. Material e Métodos.....	10
3.1. Animal do estudo.....	10
3.2. Substâncias utilizadas.....	11
3.3. Cronograma do experimento.....	11
3.4. Avaliação das repercussões sistêmicas.....	13
3.5. Pesagem dos lobos ventrais da próstata.....	14
3.6. Preparo para o estudo anátomopatológico.....	14
3.7. O procedimento cirúrgico	15
3.7.a. Anestesia.....	15
3.7.b. Técnica cirúrgica.....	15
3.7.c. Extração dos lobos ventrais da próstata.....	17
3.8. Análise estatística.....	18
4. Resultados.....	22
4.1. Análise histológica.....	28
5. Discussão.....	34
5.1. Discussão da Metodologia.....	34

5.1.a. Substâncias utilizadas.....	34
5.1.b. O animal do experimento.....	36
5.1.c. Escolha dos lobos ventrais da próstata.....	37
5.1.d. O experimento.....	38
5.1.e. Análise estatística.....	40
5.2. Discussão dos Resultados.....	40
5.2.a. Histologia da próstata.....	40
5.2.b. Alterações histológicas.....	41
5.2.c. Uso de injeções intraprostáticas.....	43
5.2.d. Mecanismo de ação das substâncias hiperosmóticas.....	44
6. Conclusões.....	52
7. Summary.....	53
8. Referências Bibliográficas.....	55
10. Apêndice.....	63

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

BPH	Benign prostatic hiperplasia
cm	Centímetro
°C	Graus Celsius
g	Gramma
HBP	Hiperplasia benigna da próstata
®	Marca registrada
mg	Miligramma
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmol/l	Milimoles por litro
NaCl	Cloreto de Sódio
n °	Número
pm	Peso Molecular
RTUP	Ressecção transuretral da próstata
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

Muitas tentativas têm sido feitas para desenvolver um método de tratamento de hiperplasia benigna da próstata (HBP) que seja eficaz, de baixo custo e minimamente invasivo. O tratamento cirúrgico é tido como o que apresenta os melhores índices de sucesso. Apesar de existirem diversas modalidades alternativas de tratamento, nenhuma, até o momento, foi estabelecida como a mais eficiente.

Objetivos: Verificar os efeitos da injeção de substâncias hiperosmóticas na próstata de ratos Wistar em relação: - ao comportamento do peso prostático; - às alterações histológicas; - às alterações eletrolíticas sistêmicas.

Material e métodos: Foram realizadas injeções intraprostáticas de diversas soluções hiperosmóticas nos lobos ventrais da próstata do rato. Quarenta e dois ratos da linhagem Wistar foram divididos em grupos para a pesquisa:

- Grupo 1 (6 ratos): no qual foi realizada somente a abertura e fechamento da cavidade abdominal;
- Grupo 2 (6 ratos): no qual foi feita apenas a introdução de uma agulha nos lobos ventrais da próstata;
- Grupo 3 (10 ratos): foi injetada a solução aquosa de NaCl a 0,9%;

- Grupo 4 (10 ratos): foi injetada a solução aquosa de NaCl a 20%;
- Grupo 5 (10 ratos): foi injetada a solução aquosa de glicose a 50%.

Metade dos ratos em cada grupo foi sacrificada após 30 dias do início do experimento e a outra metade após 60 dias.

As alterações foram verificadas por meio da análise histológica dos lobos ventrais da próstata, por meio da pesagem eletrônica das peças cirúrgicas e por meio das dosagens de sódio e potássio séricos durante o experimento.

Resultados: O grupo que recebeu glicose a 50% (sacrifício com 60 dias) apresentou redução significativa do peso dos lobos ventrais da próstata ($p < 0,05$) em relação aos outros grupos. As alterações histológicas foram importantes nos grupos que receberam substâncias hiperosmóticas. Elevação dos níveis de potássio foi verificada após a injeção de glicose a 50%, mas não se manteve no seguimento.

Conclusões: A injeção intraprostática de solução de glicose a 50% mostrou provocar alterações significativas na estrutura do tecido prostático, com redução de seu volume. As alterações eletrolíticas foram transitórias.

1. Introdução

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma condição anatomopatológica, relacionada com a idade, e que pode produzir alterações miccionais no homem (BERRY et al., 1984).

Estima-se que, aproximadamente, 20% dos homens com mais de quarenta anos necessitarão de uma cirurgia para aliviar os sintomas produzidos pela HBP (ARRIGHI et al., 1990).

Embora o tratamento cirúrgico seja efetivo, estudos têm demonstrado que, dos pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata (RTUP), 15% a 20% desenvolverão complicações significativas, tais como: incontinência, impotência, estenose da uretra ou hemorragia necessitando de transfusão (MEBUST et al., 1989). Uma segunda RTUP é necessária em 10% a 15% dos casos, dentro de 10 anos de seguimento (ROOS & RAMSEY, 1987).

Muitos homens com HBP são idosos e, freqüentemente, apresentam condições de saúde precárias, geradas por doenças cardiovasculares concomitantes que, sem dúvida, aumentam o risco operatório. Os pacientes

jovens relutam em aceitar o tratamento cirúrgico, em virtude da possibilidade de complicações. Estes fatores estimulam o interesse em tratamentos alternativos.

Nos últimos anos, observou-se o aparecimento de vários métodos de tratamento da HBP. Estes incluem a terapia medicamentosa, com o uso de inibidores da 5-alfa redutase e bloqueadores alfa-adrenérgicos; métodos considerados minimamente invasivos, como próteses endouretrais permanentes; dilatação prostática por balão; uso do laser e outros tratamentos a base de calor, como a hipertermia e a termoterapia.

Terapia medicamentosa: Diversos estudos com medicamentos bloqueadores alfa-adrenérgicos e anti-androgênicos foram realizados (GORMLEY et al., 1992; KIRBY et al., 1993; TAMMELA & KONTURRI, 1993; CHAPPLE, 1995; LEPOR, 1995). Embora a maioria deles tenha concluído que bloqueadores alfa-adrenérgicos e, com reserva, anti-androgênicos são efetivos no tratamento medicamentoso da HBP, os mesmos exigem uso diário pelo resto da vida e representam custo elevado a longo prazo. Os anti-androgênicos produzem efeitos colaterais, como diminuição da libido, redução do volume do esperma e impotência sexual, que podem desencorajar o uso por pacientes sexualmente ativos. Doses efetivas de bloqueadores alfa-adrenérgicos podem, também, causar efeitos colaterais, como tontura, palpitações, astenia, sonolência e cefaléia.

Próteses endouretrais: Estudos multicêntricos demonstram que as próteses endouretrais permanentes podem ser empregadas com segurança, obtendo-se bons resultados clínicos. Porém, pacientes com próstata maior que 80g, com hipertrofia do lobo mediano ou pacientes apresentando sintomas predominantemente irritativos, não constituem boas indicações ao uso deste método (NORDLING, OVERSEN, POULSEN, 1992; GUAZZONI et al., 1994; OESTERLING et al., 1994). Faltam observações nos pacientes jovens a longo prazo.

Dilatação prostática por balão: Balões adaptados a cateteres uretrais, sob controle fluoroscópico ou endoscópico, promoveriam dilatação uretral forçada, com distensão e ruptura da cápsula prostática e conseqüente atenuação dos quadros de obstrução. No entanto, não houve eficácia demonstrada a longo prazo, com relatos de sintomas irritativos importantes e hematúria no pós-operatório. (CASTANEDA et al., 1987; REDDY et al., 1988; ABRAMS, LEWIS, GILLATT, 1989; KLEIN & LEMMING, 1989; LEPOR et al., 1992).

Ablação visual a laser da próstata: Trabalhos comparando a ablação visual a laser da próstata com a RTUP demonstram melhora no escore de sintomas, fluxo urinário e resíduo vesical sem diferença significativa entre os dois métodos (DIXON et al., 1993; NORRIS et al., 1993; KALABIN et al., 1995). Entretanto, é uma tecnologia dispendiosa, além de acarretar efeitos colaterais, como disúria importante no pós-operatório imediato e dor perineal e uretral persistentes (KIRBY et al., 1995).

Hipertermia e Termoterapia: A hipertermia foi usada pela primeira vez no tratamento da HBP por YERUSHALMI et al. (1985). A razão deste uso residia na idéia de que o aquecimento do tecido prostático hiperplásico provocava destruição tecidual e diminuição da obstrução infravesical. Entretanto, na literatura, não encontramos evidências anatomopatológicas desta destruição em nível comparável ao tratamento cirúrgico tradicional (BAERT et al., 1990; MONTORSI et al., 1992).

Os estudos clínicos realizados apresentaram resultados discrepantes, encontrando-se alguns promissores (LINDNER et al., 1987; BAERT et al., 1990; SAPOZINK et al., 1990; BAERT et al., 1992; ZERBIB et al., 1992) ao lado de outros insatisfatórios (SARANGA, MATZKIN, BRAF, 1990; STROHMAIER et al., 1990; MONTORSI et al., 1992; VENN et al., 1995). LIMA (1996) demonstrou que a hipertermia não foi eficaz no tratamento da HBP, pois não houve mudança significativa nas medidas de obstrução infravesical dos pacientes analisados e os resultados foram semelhantes aos do controle.

A termoterapia, promovendo temperaturas teciduais superiores a 45°C (KAPLAN & OLSSON, 1993), mostra melhores resultados em estudos com seguimento mais longo (KEIJZERS et al., 1998), embora o índice de retratamento, após a termoterapia, em cinco anos de seguimento, tenha sido de 41%.

Novos métodos de tratamento que promovem altas temperaturas dentro do tecido prostático, preservando a integridade de estruturas vizinhas, estão numa fase inicial de observação. Podemos citar o ultra-som de alta intensidade

direcionada (FOCUS), aplicado via transretal (MADERSBARCER et al., 1993; GELET et al., 1993) e a ablação transuretral da próstata por meio de agulhas (TUNA) que emitem ondas de rádio no tecido prostático, alcançando temperaturas em torno de 120°C (KIRBY et al., 1995).

Assim sendo, busca-se ainda um método de tratamento que possa ser aplicado, ambulatorialmente, de forma pouco invasiva, de baixo custo e que possibilite sua aplicação sob anestesia local beneficiando aqueles pacientes que não desejam a RTUP, em virtude do risco de complicações, ou aqueles que não podem ser operados devido a precárias condições cardiopulmonares.

A idéia principal do presente estudo foi a de utilizar uma substância química que pudesse provocar alterações estruturais no tecido prostático, em proporção suficiente para diminuir o volume desse tecido, e com isso, criar uma linha de pesquisa que pudesse chegar ao uso dessa substância para aliviar a obstrução infravesical criada pelo tecido hiperplásico na HBP do homem.

A injeção de substâncias na próstata para promover destruição do tecido não é recente, pois, Sir James Roberts, no início deste século, na Índia, utilizou empiricamente a injeção transperineal, na próstata, de soluções contendo fenol, ácido acético glacial e glicerina (TALWAR & PANDE, 1966).

TALWAR & PANDE (1966) submeteram 188 pacientes com HBP à injeção, via perineal, de solução similar. Observaram melhora da micção e dos sintomas em 78,2% dos casos. A maioria dos pacientes necessitou, no máximo,

de quatro aplicações. Ocorreram complicações como cistite, uretrite e orquiepididimite.

SHIPMAN & AKILIE (1967) trataram 17 pacientes com retenção urinária por esse método, utilizando também fenol, ácido acético glacial e glicerina, com resultados semelhantes aos anteriores. Na mesma linha de estudo, MILROY (1969) tratou oito pacientes, com insucesso em um caso. Observou complicações como: dor perineal, hematúria por cerca de dois dias, orquiepididimite e infecção urinária.

ANGELL (1969) avaliou 82 pacientes tratados por injeções prostáticas da mesma solução, com bons resultados em 68,1% dos pacientes com retenção urinária e em 44,7% dos casos sem retenção. Observou complicações como hematúria, dor perineal, impotência e retenção urinária. BROUGHTON & SMITH (1970) trataram, de forma semelhante, nove pacientes com condições clínicas precárias, obtendo melhora da micção em quatro. Dor perineal foi a complicação principal, explicada, após estudo radiológico, por extravasamento da solução injetada. Em todos esses trabalhos, o seguimento foi breve, com casuística relativamente pequena, sem estudo anatomopatológico concomitante e com complicações significativas.

CÂMARA (1973) descreveu estudo experimental, em cães, da injeção dessas substâncias na próstata. Concluiu que a injeção determinou redução das dimensões do órgão, quatro e oito semanas após o tratamento. Não houve alterações metabólicas, representadas por dosagens da fosfatase ácida total e

prostática. As alterações histológicas foram caracterizadas por áreas de necrose e aumento do tecido intersticial, com infiltrado inflamatório e atrofia glandular. Hematúria foi observada em alguns cães.

Após essa fase inicial de estudos, o uso dessas substâncias e o método de injeções prostáticas não tiveram seguimento, talvez devido ao índice de complicações e pelo desenvolvimento das técnicas de ressecção endoscópica da próstata que ofereceram condições de tratamento mais eficiente.

Nova tentativa de utilização do método de injeção intraprostática surgiu recentemente, quando HARMON et al. (1996) descreveram trabalho experimental sobre a injeção transuretral de enzimas como a colagenase e a hialuronidase na próstata de cães. Foram notadas alterações importantes como hematúria e elevação sérica de transaminases. Quanto às alterações histológicas, verificou-se atrofia estromal e dilatação cística acinar envolvendo cerca de 30% da glândula, sem extensão extraprostática dessas alterações.

Conforme visto acima, há falta de definição na literatura de uma substância ideal que pudesse ser usada em injeções prostáticas para redução do volume do tecido. Este produto deveria ter efeito local, sem provocar lesão de estruturas vizinhas à próstata, ou a distância, se absorvido pela circulação.

Um ponto importante para o início da presente pesquisa foi a seleção da substância a ser utilizada. Optou-se pelo uso de compostos que pudessem interferir nos mecanismos normais de transporte de eletrólitos e macromoléculas

da membrana celular, uma vez que esta estrutura controla a entrada e saída de água e elementos da célula (DARNELL, LODISH, BALTIMORE, 1986).

Substâncias hiperosmóticas adicionadas a sistemas orgânicos que funcionam harmonicamente podem determinar alterações importantes, interferindo no transporte de água e macromoléculas. Como exemplo, a ingestão de líquidos hipertônicos causa diarreia abundante, devido ao excesso de água que, por osmose, vai para a luz intestinal (KREJS, 1992). Em outras situações, como na insuficiência renal, o mecanismo de osmose desempenha papel fundamental no funcionamento de métodos de diálise, onde líquidos hipotônicos ou hipertônicos, colocados dentro da cavidade peritoneal, efetuam trocas de eletrólitos e água entre tais líquidos e a circulação sistêmica, retirando escórias ou excesso de água da circulação (LUKE, 1992).

As substâncias hiperosmóticas, injetadas na próstata, poderiam alterar os processos normais de difusão e transporte ativo celular da glândula levando a um sofrimento celular e conseqüente processo inflamatório capaz de modificar a estrutura normal do tecido prostático, com retração cicatricial importante.

Essas substâncias são de fácil acesso e manuseio e, se absorvidas após a injeção, produziriam, teoricamente, alterações metabólicas mínimas ou, quando presentes, previsíveis e passíveis de controle clínico.

2. Objetivos

Verificar os efeitos da injeção de substâncias hiperosmóticas na próstata de ratos da raça Wistar, quanto:

1. Ao peso prostático.
2. Aos aspectos histológicos da glândula.
3. Ao nível sérico de sódio e potássio.

3. Material e Métodos

3.1. Animal do estudo

Foram escolhidos para o experimento 42 ratos (*Ratus Norvergicus*, variedade *Albinus*, da raça *Wistar*) machos e adultos. No início do experimento, os ratos tinham em torno de 160 dias. Foram utilizados animais fornecidos pelo CEMIB (Centro Multinstitucional em Bioterismo) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os ratos foram mantidos em ambiente com temperatura controlada em torno de 20°C a 24°C, com umidade do ar entre 40% e 60% e exposição a 12 horas luz/dia. As gaiolas de manutenção dos animais tinham 60x50x25cm, sendo que cada grupo foi mantido em duas gaiolas, com metade do grupo em cada uma. Os animais recebiam ração apropriada para a espécie (Labina - Purina®), na quantidade média de 12 g/dia e água filtrada à vontade. Os ratos eram marcados nas orelhas, com pequenos furos, de forma a identificá-los com números dentro de cada grupo.

3.2. Substâncias utilizadas

As soluções utilizadas foram fornecidas pela Farmácia Central do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP. Todas vinham em compartimentos de plástico semi-rígido, com volume de 10 ml cada, de conteúdo estéril, sendo as mesmas soluções empregadas no uso diário para os pacientes do HC-UNICAMP. As soluções foram fabricadas pelo laboratório Darrow®, lote 960169, com validade até janeiro de 2001.

As três soluções utilizadas foram: Solução aquosa de NaCl a 0,9%, solução aquosa de NaCl a 20% e solução aquosa de glicose a 50%.

3.3. Cronograma do experimento

Os ratos foram divididos em cinco grupos:

- Grupos-controle – (1,2,3).
- Grupo de injeção de solução aquosa de NaCl a 20% (4).
- Grupo de injeção de solução aquosa de glicose a 50% (5).

GRUPO 1 – seis ratos nos quais foi realizada somente a abertura do abdômen e manipulação dos lobos ventrais da próstata com pinças delicadas, como no procedimento de injeção. Nenhuma agulha foi introduzida nos lobos prostáticos.

GRUPO 2 – seis ratos nos quais foi realizada a abertura do abdômen, manipulação da próstata com pinças delicadas e introdução e retirada de uma agulha 13x4,5mm, na base de cada lobo ventral da próstata, como no procedimento de injeção, mas sem a aplicação de substância alguma.

GRUPO 3 – dez ratos nos quais foi realizada a abertura do abdômen, manipulação da próstata com pinças delicadas e injeção de 0,1ml de solução salina a 0,9%, com agulha 13 x 4,5mm, na base de cada lobo ventral da próstata.

GRUPO 4 – dez ratos nos quais foi realizado procedimento idêntico ao do grupo 3, mas com a injeção em cada lobo ventral da próstata, de 0,1ml de solução salina a 20%, com a mesma agulha.

GRUPO 5 – dez ratos nos quais foi realizado procedimento idêntico ao do grupo 3, mas com a injeção em cada lobo ventral da próstata, de 0,1ml de solução de glicose a 50%, com a mesma agulha.

1. Primeira fase

a1. Pesagem dos ratos em balança convencional (Filizola®), em gramas (g), com capacidade até 2.000g.

a2. Coleta de sangue venoso da veia dorsal da cauda dos ratos para dosagens de sódio e potássio séricos, uma hora antes do procedimento cirúrgico.

a3. Procedimento cirúrgico inicial de injeção de substâncias hiperosmóticas ou controle.

a4. Coleta de sangue venoso para dosagens de sódio e potássio séricos, uma hora após o procedimento cirúrgico.

2. Segunda fase

b1. Trinta dias após o procedimento cirúrgico inicial, metade dos ratos de cada grupo, escolhida aleatoriamente, foi sacrificada para exérese cirúrgica dos lobos ventrais da próstata. Amostras de sangue venoso para dosagens de sódio e potássio séricos foram colhidas, uma hora antes do procedimento.

b2. Pesagem e fixação dos lobos ventrais da próstata.

3. Terceira fase

c1. Sessenta dias após o procedimento cirúrgico inicial, a outra metade dos ratos de cada grupo foi sacrificada para exérese cirúrgica dos lobos ventrais da próstata. Amostras de sangue venoso para dosagens de sódio e potássio séricos, foram colhidas uma hora antes do procedimento cirúrgico.

c2. Pesagem e fixação dos lobos ventrais da próstata.

3.4. Avaliação das repercussões sistêmicas

Para se determinar as possíveis repercussões sistêmicas, após a injeção de substâncias hiperosmóticas nos lobos ventrais da próstata dos ratos,

optou-se pela quantificação dos níveis séricos de sódio e potássio. As dosagens foram realizadas uma hora antes e uma hora após o procedimento inicial de injeção nos grupos, bem como uma hora antes do procedimento cirúrgico. A punção era realizada na cauda do rato, sempre pelo mesmo técnico do Núcleo de Cirurgia Experimental, com scalp venoso (Ibrás-CBO – Indústrias Cirúrgicas e Ópticas S.A., Brasil) enquanto outro técnico mantinha imobilizado o rato. As dosagens de sódio e potássio foram realizadas no aparelho Instrumentation Laboratory – mod. 1640® (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, USA), automático, que efetua análise fotométrica das amostras.

3.5. Pesagem dos lobos ventrais da próstata

Foi realizada em balança semi-analítica SAUTER 123® (Alemanha). Ela tem capacidade de pesagem mínima de 50mg e máxima de 100g. Permanece na mesma sala do Núcleo de Cirurgia Experimental, em temperatura ambiente de 25°C, sobre plataforma rígida. As aferições e taras foram realizadas pelo mesmo técnico responsável.

3.6. Preparo para o estudo anatomopatológico

Imediatamente após a pesagem, os lobos ventrais da próstata eram transferidos para um frasco para fixação, com formol a 10%, até a confecção do bloco de parafina. Na confecção das lâminas, utilizou-se o corte mais central

dos lobos ventrais, realizado com o micrótomo, na tentativa de se atingir a área de punção da agulha para injeção das soluções. A coloração empregada foi a hematoxilina-eosina.

3.7. O procedimento cirúrgico

3.7.a. Anestesia

Os animais foram anestesiados por inalação de éter etílico ($C_2H_5)_2O$ pm 74.12 - CHEMCO® (São Paulo, Brasil), em campânula própria. Durante o procedimento cirúrgico, a anestesia foi também mantida por meio da inalação de éter etílico utilizando-se algodão embebido com o agente anestésico e colocado em um copo de metal de tamanho adequado para adaptação ao focinho do animal.

3.7.b. Técnica Cirúrgica

Uma vez anestesiados, os animais foram colocados na goteira de Claude-Bernard, submetidos à tricotomia abdominal e à assepsia com álcool iodado.

Foi realizada incisão longitudinal mediana de 2cm partindo da protuberância peniana com sentido cranial. Feita dissecção por planos até a cavidade abdominal. Uma vez dentro da cavidade, identificava-se a bexiga, que faz saliência no andar inferior, junto ao púbis. Fazendo-se discreta tração

superior à bexiga, com pinça sem dentes de Iris, expunham-se os lobos ventrais da próstata, que ocupam posição ventro-lateral à bexiga, demonstrados no esquema da Figura 1. As alças intestinais eram afastadas com gazes embebidas em soro fisiológico.

Expostos os lobos ventrais, passava-se à fase da injeção das soluções. Localizava-se o extremo superior de cada lobo ventral prostático para que as injeções fossem feitas sempre no mesmo local, conforme demonstrado na Figura 2. Foram usadas seringas descartáveis, de 1ml de capacidade máxima, com graduações a cada 0,02ml, (Ibrás-CBO – Indústrias Cirúrgicas e Ópticas S.A., Brasil) e agulhas de 13x4,5mm (PrecisionGlide – Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Brasil) em cada procedimento cirúrgico. Primeiramente, aprofundava-se a agulha cerca de 5mm dentro do tecido e, a seguir, injetava-se a solução em questão, nos grupos 3, 4 e 5. Injetou-se 0,1ml dentro de cada lobo ventral prostático.

No grupo 2, foi feita somente a introdução da agulha em cada lobo prostático, mas sem aplicação de qualquer substância. No grupo 1, não foi feita aplicação da agulha na próstata, ou seja, somente foram expostos os lobos prostáticos como nos outros grupos, por período de tempo semelhante. A seguir, fechava-se a cavidade em dois planos, o muscular e a pele, com pontos separados de fio de polietilenoglicol (Ethicon - São José dos Campos, Brasil). Todo o procedimento dentro da cavidade foi assistido com uma lupa

capacitada a aumentar cinco vezes o tamanho normal. A recuperação anestésica era feita em gaiolas separadas.

3.7.c. Extração dos lobos ventrais da próstata

Nos procedimentos cirúrgicos de 30 e 60 dias, para retirada dos lobos ventrais, a anestesia, conforme descrito no item 3.7.a., era aprofundada até o sacrifício dos animais. A técnica cirúrgica foi idêntica à descrita anteriormente até a apresentação dos lobos ventrais. Nesse momento, com o auxílio de uma pinça delicada, se exercia discreta tração à cúpula da bexiga para, com essa manobra, manter expostos os lobos ventrais no campo operatório. Utilizando uma lâmina de bisturi nº 11, os lobos ventrais eram seccionados junto à parede anterior da bexiga, na sua base, conforme demonstrado na Figura 2, nos dois lados. Teve-se o cuidado de manter sempre a mesma posição de corte em todos os ratos operados. Imediatamente, as peças cirúrgicas eram encaminhadas para pesagem em uma placa de Petri embebida em soro fisiológico.

O acompanhamento dos ratos operados era realizado, diariamente, com atenção à alimentação e cicatrização das feridas operatórias.

3.8. Análise estatística

Utilizamos o Teste de Tukey, para comparações múltiplas, com o objetivo de verificar se ocorre diferença entre as médias de diferentes grupos. Quando as comparações foram feitas entre valores dentro do mesmo grupo, utilizamos o Teste de Wilcoxon.

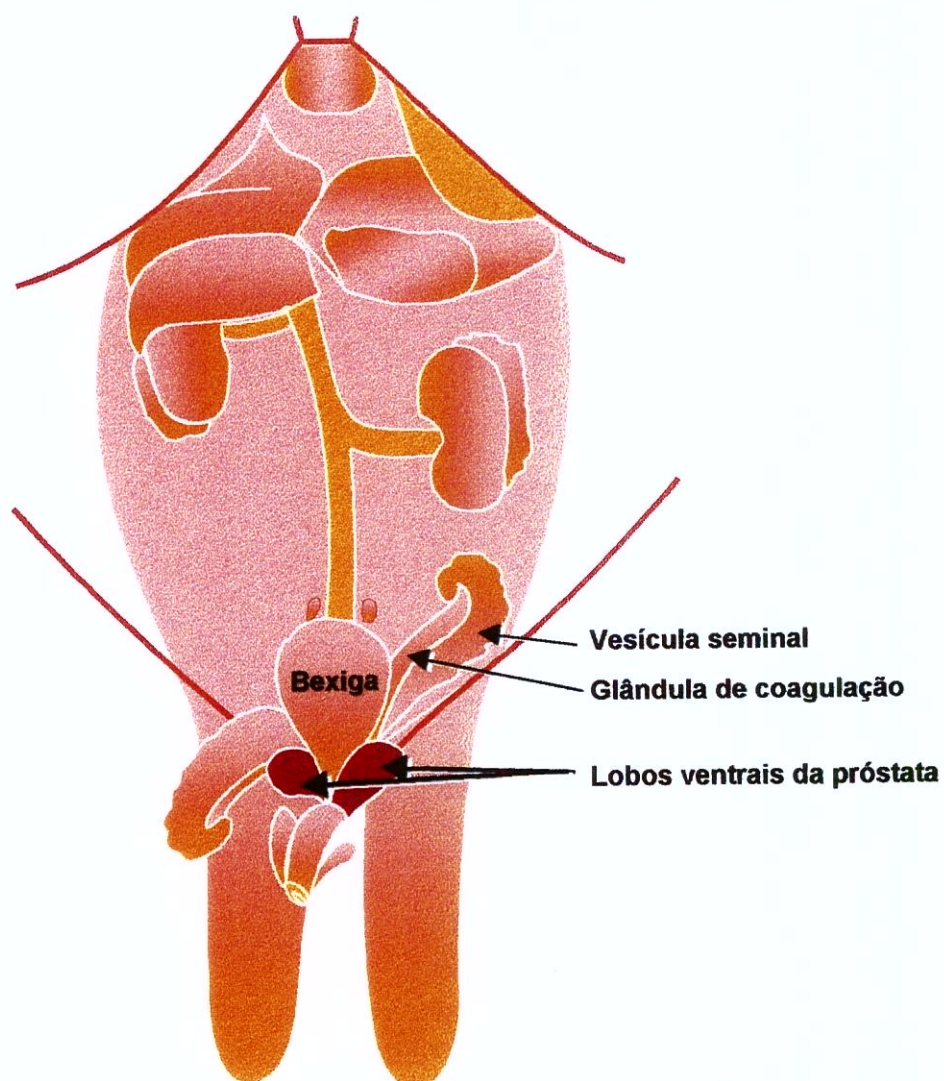


Figura 1. Representa a cavidade abdominal aberta de um rato, tendo sido afastados os intestinos delgado e grosso. Vê-se todo o trato urinário, e em destaque, os lobos ventrais da próstata, fazendo saliência junto às paredes laterais da bexiga.

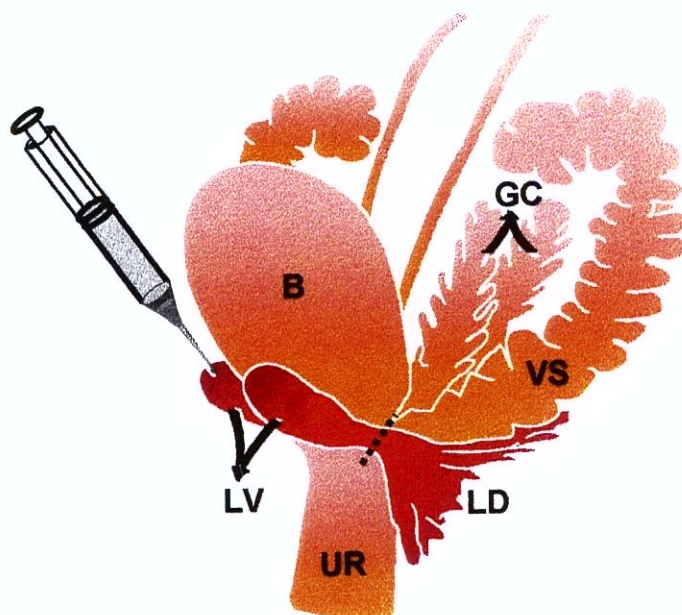


Figura 2. Representa com maiores detalhes os lobos ventrais da próstata do rato (LV), bem como a bexiga (B), vesículas seminais (VS), glândulas de coagulação (GC), uretra (UR) e lobos dorsolaterais (LD) da próstata. Vê-se demonstrado o ponto exato de aplicação em cada lobo ventral (injeção) e o plano de secção entre os lobos ventrais e os dorsolaterais (linha tracejada).

4. Resultados

Os resultados são apresentados na forma de tabelas e gráficos que demonstram os valores encontrados em cada grupo. Estes valores são baseados nas pesagens dos ratos e dos lobos ventrais da próstata, bem como, nas dosagens de sódio e potássio ao longo do experimento.

Tabela 1. Peso dos ratos (g) no início do experimento.

Grupo	Média	Desvio	Mediana
1	255,83	5,71	254,50
2	256,00	6,36	256,50
3	255,40	5,25	254,50
4	252,70	5,40	250,50
5	259,30	3,71	258,50

A tabela mostra a média, o desvio padrão e a mediana de cada grupo. Verificamos que não houve diferença significativa entre os grupos para um nível de significância de 0,05 ($p = 0,11$).

Tabela 2. Peso dos ratos (g) após 30 e 60 dias do experimento inicial.

Grupo	30 dias			60 dias		
	Média	Desvio	Mediana	Média	Desvio	Mediana
1	317,33	7,02	318,00	355,00	8,89	352,00
2	318,00	3,00	318,00	356,67	4,51	357,00
3	320,40	7,92	320,00	353,60	8,50	350,00
4	315,60	7,02	315,00	356,75	6,99	356,00
5	317,60	9,40	318,00	354,60	3,36	354,00

Verificamos que os ratos mantiveram pesos semelhantes ao longo do experimento, sem diferença significativa entre os grupos com 30 dias ($p = 0,90$) e 60 dias ($p = 0,95$) para um nível de significância de 0,05.

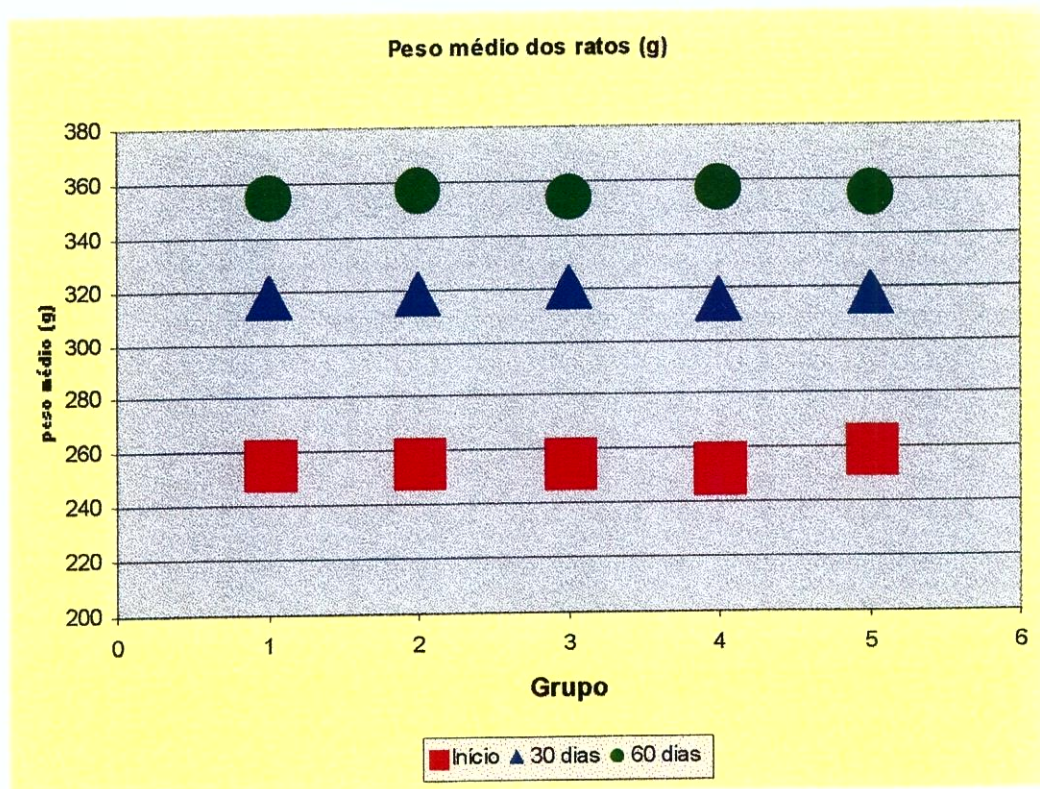


Figura 3. O gráfico acima demonstra a seqüência dos pesos dos ratos, com 30 e 60 dias, nos diferentes grupos, dando uma noção espacial da distribuição dos mesmos ao longo do experimento.

Tabela 3 - Peso dos lobos ventrais das próstatas (g) nos grupos sacrificados com 30 e 60 dias.

Grupo	30 dias			60 dias		
	Média	Desvio	Mediana	Média	Desvio	Mediana
1	0,39	0,05	0,37	0,50	0,02	0,49
2	0,39	0,06	0,42	0,51	0,04	0,49
3	0,39	0,07	0,40	0,50	0,02	0,51
4	0,40	0,06	0,39	0,49	0,07	0,48
5	0,35	0,03	0,37	0,38	0,02	0,38

Com 30 dias, nos primeiros grupos sacrificados, não houve diferença significativa entre o peso das próstatas para um nível de significância de 0,05 ($p = 0,75$). Nos últimos grupos sacrificados, com 60 dias, houve diferença entre o grupo 5 e os demais, com o peso da próstata significativamente menor no grupo 5 em relação aos outros grupos para um nível de significância de 0,05 ($p = 0,01$).

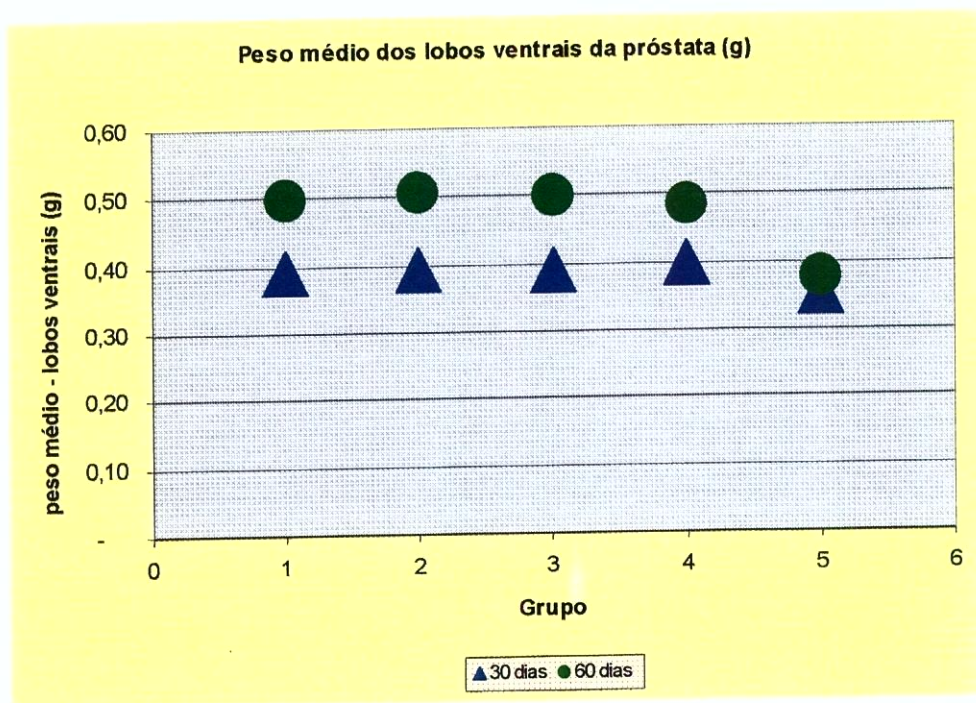


Figura 4. O gráfico acima demonstra o peso médio dos lobos ventrais das próstatas, nos diferentes grupos, nas medidas com 30 e 60 dias. Fica em evidência a diminuição do peso dos lobos ventrais, observada no grupo 5 com 60 dias.

Tabela 4 – Medida do sódio sérico (mmol/L) realizada antes e após a injeção de substâncias hiperosmóticas ou controle.

Grupo	Pré-injeção			Pós-injeção			p
	Média	Desvio	Mediana	Média	Desvio	Mediana	
1	134,67	1,21	134,50	134,83	1,17	135,00	0,53
2	134,50	1,38	134,50	135,00	0,89	135,00	0,97
3	134,70	1,06	135,00	133,80	1,75	134,00	0,15
4	133,70	1,25	134,00	134,10	1,29	134,50	0,46
5	135,10	0,88	135,00	134,10	0,99	134,00	0,11

A análise estatística revelou que não houve diferença significativa nas medidas do sódio, antes e após o procedimento inicial, nos diferentes grupos, para um nível de significância de 0,05.

Tabela 5 - Medida do sódio sérico realizada antes do sacrifício com 30 e 60 dias.

Grupo	30 dias			60 dias		
	Média	Desvio	Mediana	Média	Desvio	Mediana
1	134,33	0,58	134,00	135,33	0,58	135,00
2	135,67	0,58	136,00	135,00	1,00	135,00
3	134,80	1,30	135,00	134,40	1,14	134,00
4	135,00	0,71	135,00	135,50	0,58	135,50
5	135,20	0,84	135,00	135,40	1,34	136,00

O comportamento do sódio se manteve constante não se encontrando diferença significativa entre os grupos para um nível de significância de 0,05 (p = 0,46 para 30 dias e p = 0,50 para 60 dias).



Tabela 6 - Medida do potássio sérico (mmol/L) realizada antes e após a injeção de substâncias hiperosmóticas ou controle.

	Pré-injeção			Pós-injeção			p
	Média	Desvio	Mediana	Média	Desvio	Mediana	
Grupo 1	7,88	0,30	7,85	7,77	0,35	7,80	0,90
Grupo 2	7,85	0,27	7,85	7,83	0,19	7,80	0,63
Grupo 3	8,06	0,14	8,10	7,80	0,29	7,80	0,06
Grupo 4	8,03	0,27	8,00	7,76	0,38	7,55	0,09
Grupo 5	7,51	0,26	7,45	7,92	0,26	8,00	0,01

Os níveis de potássio não mostraram diferença significativa entre as dosagens, antes e após o procedimento inicial, nos grupos 1, 2, 3, e 4, para um nível de significância de 0.05. No grupo 5, houve uma elevação significativa.

Tabela 7 - Medida do potássio sérico realizada antes do sacrifício com 30 e 60 dias.

	30 dias			60 dias		
	Média	Desvio	Mediana	Média	Desvio	Mediana
Grupo 1	7,77	0,15	7,80	7,73	0,25	7,70
Grupo 2	7,80	0,20	7,80	7,73	0,21	7,80
Grupo 3	7,96	0,33	7,80	7,88	0,44	7,90
Grupo 4	7,96	0,35	8,00	7,70	0,26	7,70
Grupo 5	7,74	0,34	7,60	7,80	0,25	7,80

O comportamento do potássio nas dosagens com 30 dias ($p = 0,70$) e 60 dias ($p = 0,91$) não mostrou diferença significativa entre os dois períodos, nos diferentes grupos, para um nível de significância de 0,05.

Observações: Cinquenta dias após o procedimento inicial, ocorreu a perda de um dos cinco ratos da gaiola restante do grupo 4 (solução salina a 20%), vítima de um acidente com queda da gaiola, durante reforma nos quartos de

manutenção. Desta forma, os cálculos para o grupo com sacrifício aos 60 dias, no grupo 4, foram realizados para quatro animais.

4.1. Análise histológica:

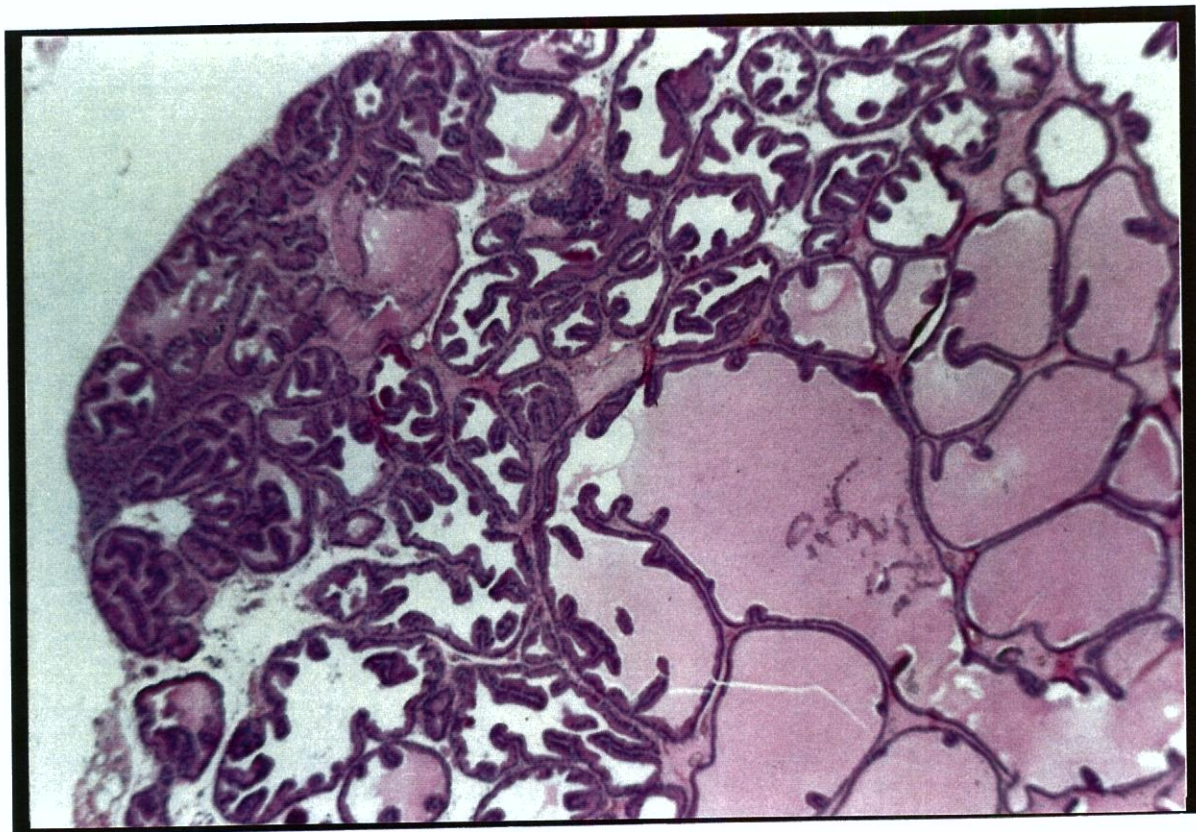


Figura 5. Lobo ventral da próstata nos grupos controle (1, 2 e 3) – 30 dias (aumento 50x).

Observa-se a presença de dois tipos glandulares distintos: um periférico e outro central. O grupo glandular periférico exhibe glândulas ovais e arredondadas revestidas por um epitélio celular alto que forma papilas para o interior da sua luz. As células, aqui, apresentam citoplasma intensamente eosinófilo. Os lúmens acinares, em sua maioria, são vazios. As glândulas dispõem-se lado a lado. O estroma apresenta vasos, nervos e um tecido conjuntivo frouxo.

O grupo central apresenta epitélio mais baixo e ácinos bastante alongados, aumentados de tamanho e preenchidos por material amorfo eosinófilo.

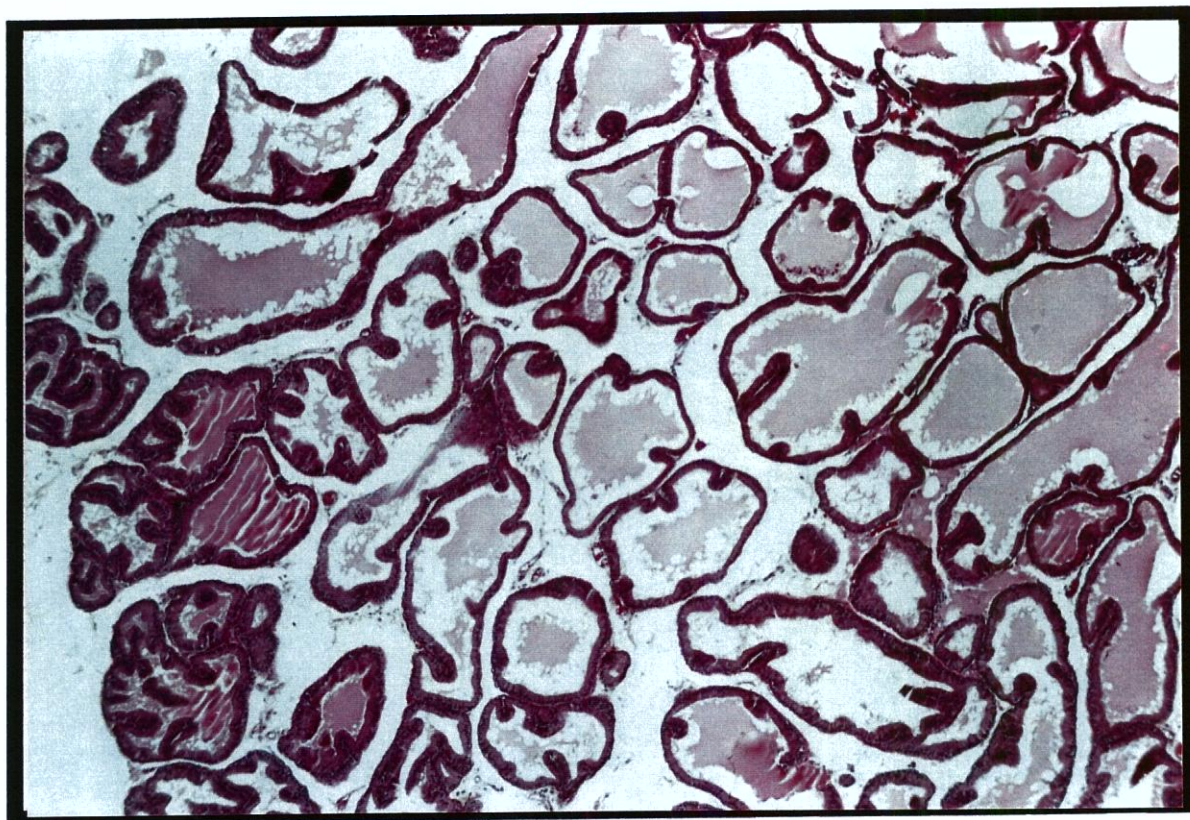


Figura 6. Lobo ventral da próstata nos grupos controle (1, 2 e 3) – 60 dias (aumento 50x).

No grupo periférico, há diminuição do número de glândulas, mas mantêm o mesmo aspecto. No grupo central, observa-se achatamento progressivo do epitélio glandular (varia de lâmina a lâmina), aparentemente centrífugo, com aumento do número de glândulas nessa região .

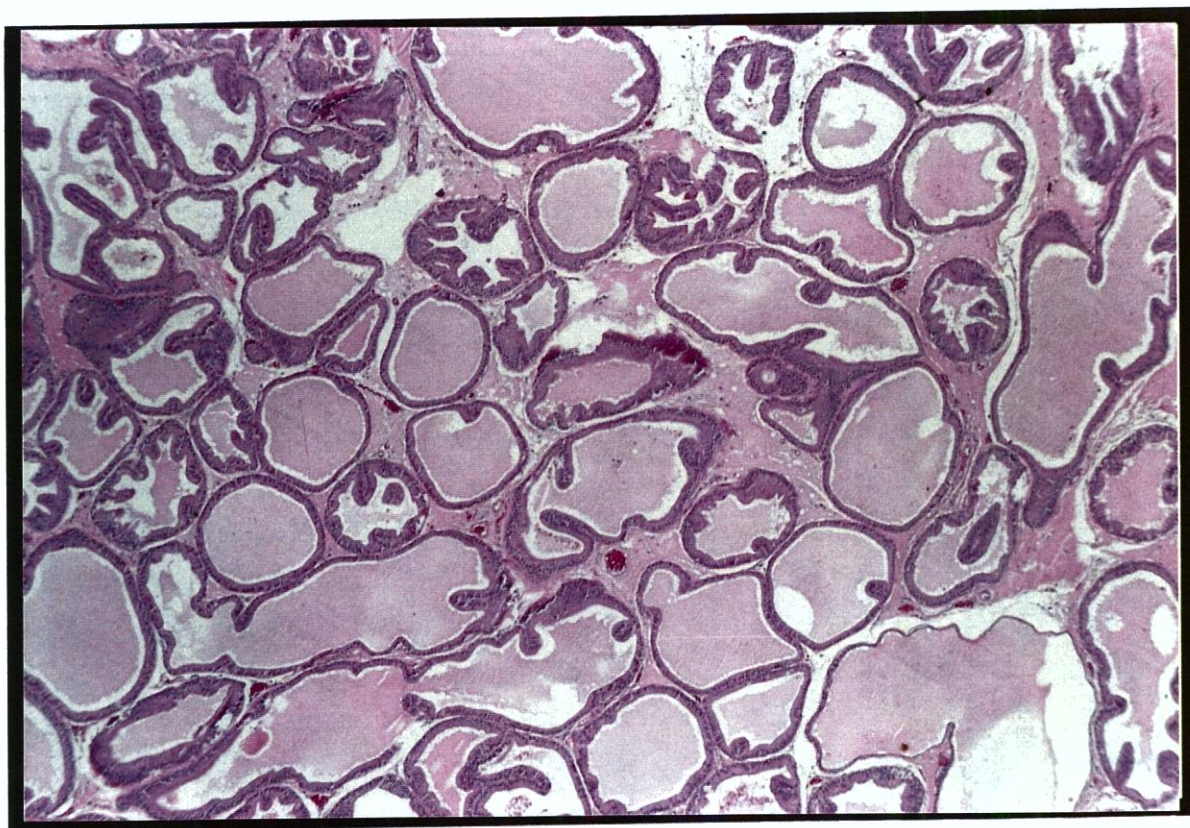


Figura 7. Lobo ventral da próstata no grupo 4 (solução de cloreto de sódio a 20%) – 30 dias (aumento 50x).

A distribuição das glândulas é bastante diferente em relação ao controle. Há perda da divisão regional periférica e central, nítida no controle. As glândulas são alongadas, não possuem projeções papilares lumbais proeminentes e têm com grande achatamento das células que as revestem. O interstício apresenta maior quantidade de líquido e, em alguns pontos, chega a desaparecer. Nas regiões em que o interstício não desaparece, podemos observar depósito de hemossiderina, congestão vascular e focos de fibrose. Nota-se, também, neste grupo, ruturas acinares com extravasamento de líquido para o interstício, percebendo-se que quanto mais central mais fina é a parede do ácino.

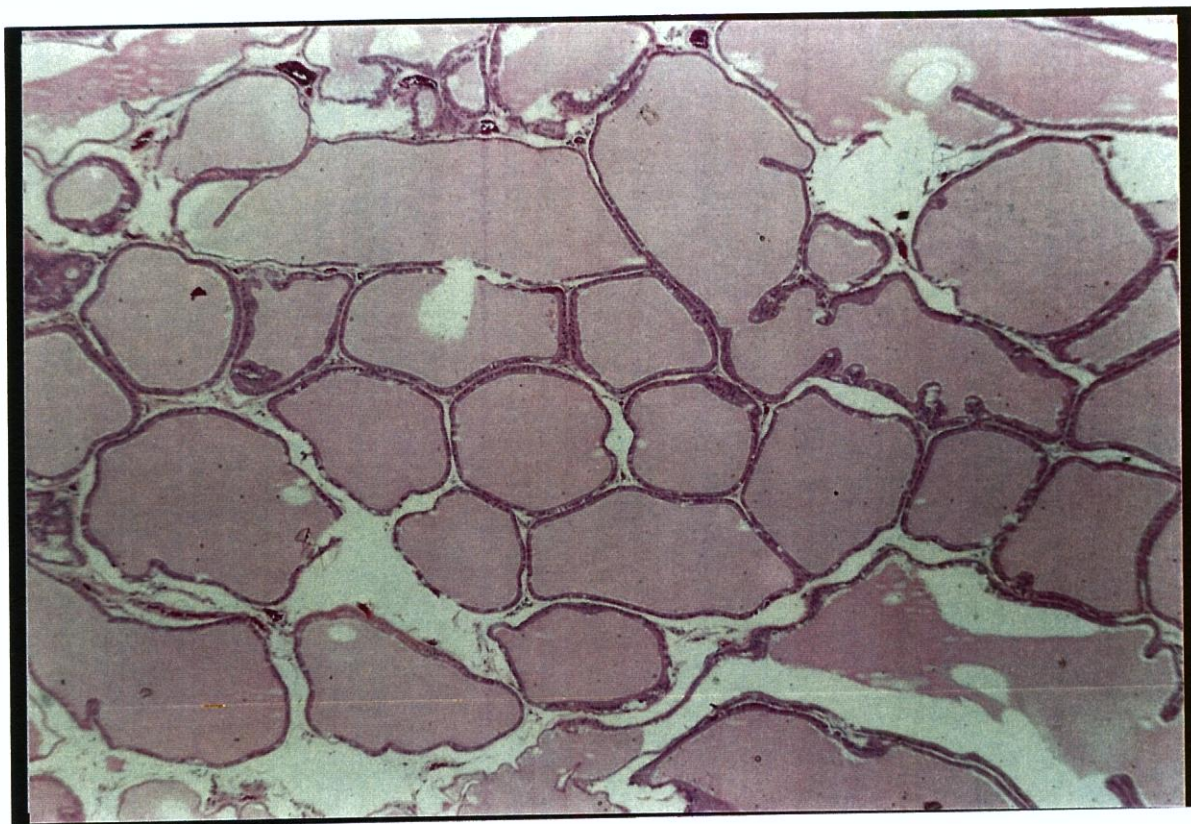


Figura 8. Lobo ventral da próstata no grupo 4 (solução de cloreto de sódio a 20%) – 60 dias (aumento 50x).

O padrão das glândulas alteradas é semelhante ao padrão do Grupo 4 - 30 dias, porém, em maior número. Há discreto aumento de tecido fibroso interglandular. Parece haver um sentido estabelecido de alteração glandular, ou seja, ele se faz do interior do órgão para a periferia. Alguns ácinos evidenciam uma transição de epitélio alto para achatado.

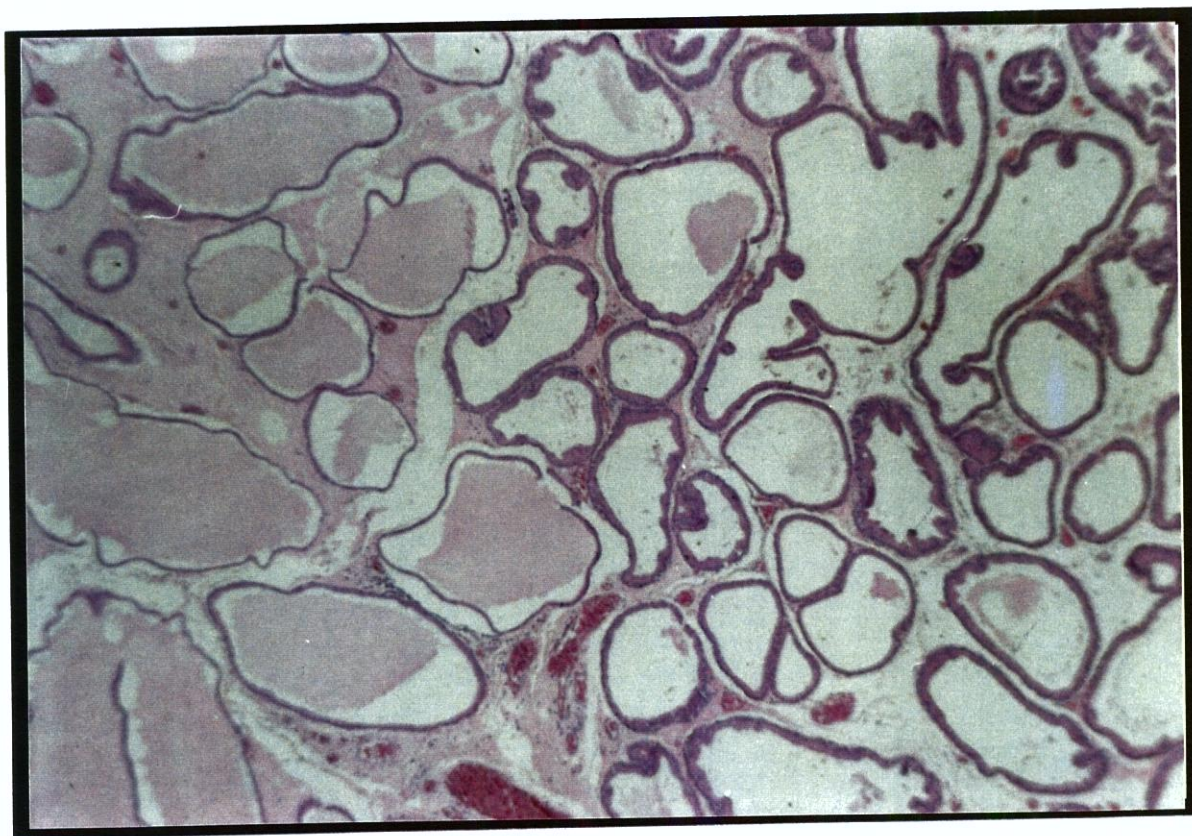


Figura 9. Lobo ventral da próstata no grupo 5 (solução de glicose 50%) – 30 dias (aumento 50x).

Neste grupo, além das alterações semelhantes às encontradas no grupo 4 – 30 dias, notamos maior quantidade de ácinos, cuja luz é preenchida por material amorfo eosinófilo e também muitos ácinos vazios. O estroma apresenta muita água.

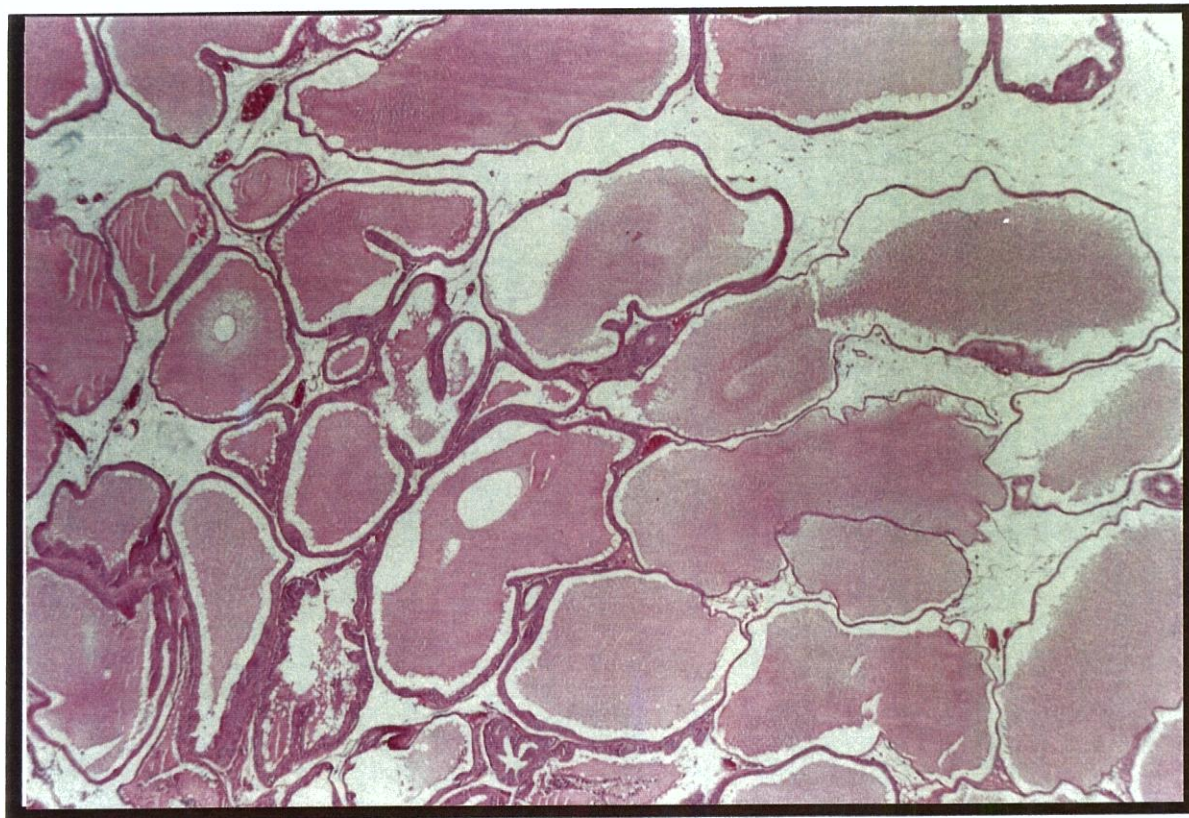


Figura 10. Lobo ventral da próstata no grupo 5 (solução de glicose 50%) – 60 dias (aumento 50x).

Aqui, também, o padrão das alterações segue semelhante ao grupo 4 – 60 dias, porém, em maior número. Nota-se a ruptura de glândulas e a infiltração do estroma e das glândulas por água.

5. Discussão

A próstata é um dos órgãos mais intensamente estudados em Urologia. Atualmente, há grande interesse na investigação dos fatores que influenciam o seu crescimento e as bases de seu funcionamento. A glândula é sede de alterações estruturais benignas que acompanham o envelhecimento do homem (BERRY et al., 1984) ou de degeneração neoplásica, de alta incidência na espécie humana (ISAACS, 1983). Apesar da pesquisa contínua, muito resta saber a respeito da história natural e da fisiopatogenia das alterações que podem incidir sobre a próstata.

5.1. DISCUSSÃO DA METODOLOGIA

5.1.a. Substâncias utilizadas - O primeiro passo para o início do experimento foi a escolha da substância a ser utilizada. Pretendia-se utilizar compostos cujos elementos fizessem parte do organismo normal dos mamíferos. A idéia era o uso de substância que pudesse ser utilizada com segurança, de fácil acesso, e capaz de provocar alterações estruturais significativas do tecido prostático sem lesar estruturas vizinhas à próstata e, se provavelmente absorvida para a circulação, não provocasse alterações

sistêmicas exuberantes, o que permitiria seu uso clínico no tratamento da HBP do homem.

Baseando-se no uso de substâncias hipertônicas na prática clínica diária, para as mais variadas funções, surgiu a idéia de que a injeção de substâncias com alta osmolaridade pudesse provocar alterações equivalentes a observadas, por exemplo, com a injeção de soluções enzimáticas ablativas na próstata (HARMON et al., 1996).

Molaridade (M) é um número que expressa o número de moles de uma substância em um litro de solução. Um mol de uma substância particular é o número de gramas igual ao peso atômico ou molecular da substância. O peso atômico ou molecular de uma substância é a massa real da partícula química (átomo ou molécula) relativa à massa do carbono (CAMPBELL & CAMPBELL, 1986). O peso atômico para o sódio é 23 e para o cloreto é 35,5, desta forma, o peso molecular para o cloreto de sódio é 58,5 e um mol de cloreto de sódio é igual a 58,5 g. Uma solução um molar contém um mol de soluto por litro de solução. Um mol é igual a 1000 milimoles (mmol). A osmolaridade fornece uma previsão da atividade osmótica da solução através da indicação do número relativo de partículas dissolvidas na solução. A osmolaridade de uma solução de dada substância pode ser achada através da multiplicação da concentração molar pelo número de partículas por mol resultante da ionização. A glicose não se dissocia em solução aquosa, porém, uma molécula de cloreto de sódio será

completamente ionizada na água formando duas partículas osmoticamente ativas, o sódio e o cloreto.

A osmolaridade normal dos líquidos extra e intracelulares de mamíferos é de cerca de 300 miliosmoles por litro (mOsmol/l) (GUYTON & HALL, 1996).

A osmolaridade do NaCl a 0,9% é de 307,69 mOsmol/l, enquanto que a osmolaridade do NaCl a 20% é de 6837 mOsmol/l, ou seja, 22,79 vezes maior que a normal, e a da glicose a 50% é de 2777 mOsmol/l, ou seja, 9,26 vezes maior que a normal.

A escolha da solução de cloreto de sódio a 0,9% veio do fato de possuir concentração semelhante à dos líquidos corporais, servindo então como solução controle. A seguir, optou-se por uma solução iônica com concentração em torno de 20 vezes maior que a normal (cloreto de sódio a 20%) e por uma solução não iônica (glicose 50%) com concentração em torno de 10 vezes maior que a normal. A escolha de uma solução iônica e outra não iônica foi para analisar se haveria influência desse tipo de solução nas alterações possivelmente encontradas.

5.1.b. O animal do experimento – O rato possui parâmetros de fisiologia e anatomia bastante conhecidos. A escolha do rato como animal de experimentação deveu-se ao fato de ser um animal amplamente utilizado em estudos experimentais, tanto morfológicos como fisiológicos (DENARDI, 1992; FERREIRA, 1995).

Inúmeros modelos de estudo experimental utilizam-se dos lobos ventrais da próstata do rato na investigação da fisiologia e de fatores de controle de crescimento (BANERJEE et al., 1994; WILSON et al., 1995; REITER et al., 1995; TERRY & CLARK, 1996; GILAD et al., 1998).

Além desses fatores, o rato é um animal pequeno, mas muito resistente, de fácil manipulação e manutenção.

No presente experimento, foram utilizados espécimes adultos porque desejava-se trabalhar com animais onde os órgãos reprodutivos e glândulas acessórias estivessem desenvolvidos.

No rato, a fase adulta inicia-se aproximadamente com 100 dias. Tradicionalmente, são postos para cruzamento com idade de 100 a 120 dias (ROWETT, 1957; BAKER, 1979). Portanto, com idade de 160 dias, na época do início do experimento, os animais preenchiam este critério.

5.1.c. Escolha dos lobos ventrais da próstata - Os ratos possuem as glândulas genitais acessórias extremamente desenvolvidas (HEBEL & STROMBERG, 1976). A glândula prostática tem origem a partir de três pares de brotos uretrais. Estes formam os lobos dorsocranial (também chamado de glândula de coagulação), ventral e dorsolateral (pela fusão dos brotos lateral e dorsocaudal) (ROWETT, 1957; CUNHA et al., 1987).

O lobo dorsocranial forma a chamada glândula de coagulação, relativamente de grandes dimensões, encontrada na face côncava das

vesículas seminais e aderida a esta por um tecido conjuntivo comum a ambas as estruturas.

Os lobos dorsolaterais da próstata envolvem a porção final da uretra como um único lobo, com diâmetro entre 5 e 10 mm. A glândula circunda os ductos excretores das vesículas seminais e das glândulas de coagulação, bem como a porção terminal dos ductos deferentes.

O lobo ventral é aderido à porção ventrolateral da bexiga bilateralmente. A glândula é vermelho-acinzentada e sua superfície é ondulada. Seu tamanho é em torno de 14-17mm, o diâmetro da porção mais larga é de 6-9 mm e o peso de um lobo é de aproximadamente 0,3g. O pólo superior da glândula projeta-se cerca de 5mm cranial à extremidade superior do púbis.

Os lobos ventrais foram escolhidos porque são facilmente manipulados, ficando numa posição anatômica anterior à bexiga, permitindo a injeção das substâncias e a ressecção dos lobos sem dificuldades, com técnica cirúrgica que pode ser reproduzida (Figuras 1 e 2).

5.1.d. O experimento – Foram criados três grupos-controle porque desta forma conseguiria-se analisar se a abertura da cavidade abdominal do rato ou o procedimento em si da introdução da agulha no tecido da próstata poderiam também determinar alterações estruturais na histologia normal ou mudanças eletrolíticas.

Quanto ao número de elementos em cada grupo, considerou-se dez como sendo suficiente para uma análise e comparação seguras entre os grupos (CONOVER, 1980; BOX, HUNTER, HUNTER, 1978). A diminuição para seis elementos nos grupos-controle 1 e 2, por restrição de animais, não alterou a análise estatística pelos métodos utilizados.

A quantidade de solução injetada em cada lobo, ou seja, um mililitro (ml), foi determinada em experimentos-piloto anteriores, quando se viu que 1 ml era suficiente para preencher toda a glândula, a partir de uma injeção no centro do lobo.

As medidas do sódio e do potássio séricos, antes e após a aplicação das diferentes substâncias, nos grupos 3, 4 e 5, forneceram informações sobre o provável comportamento imediato dos eletrólitos, logo após as aplicações, enquanto que nos grupos 1 e 2 forneceram informações sobre as possíveis influências da manipulação dos lobos ventrais e da abertura da cavidade sobre os níveis de eletrólitos, como controle aos outros grupos. As dosagens tardias, antes dos procedimentos com 30 e 60 dias, forneceram informações sobre o comportamento, a longo prazo, dos eletrólitos. As dosagens de sódio e potássio foram escolhidas para avaliação das repercussões sistêmicas pois, foram consideradas como as que diretamente colocariam em risco a vida dos animais, na hipótese de alterações de seus respectivos níveis séricos, devido a manifestações cardíacas ou neurológicas. Por outro lado, o aumento dos níveis

de glicose, se presente, seria mais facilmente controlado no caso do uso em seres humanos.

Determinou-se o intervalo de uma hora por considerar-se o tempo necessário para a recuperação do desgaste da coleta, antes do procedimento cirúrgico, uma vez que o rato ficava geralmente agitado após a punção venosa. O intervalo de uma hora também foi mantido, após o procedimento cirúrgico, pois considerou-se o tempo necessário para que qualquer alteração eletrolítica sistêmica, em virtude da injeção de substâncias hiperosmóticas, se manifestasse.

5.1.e. Análise estatística – Segundo CONOVER (1980) e BOX, HUNTER, HUNTER (1978), o teste de Tukey seria o mais indicado para comparações múltiplas entre vários grupos, enquanto que o teste de Wilcoxon seria o mais adequado para comparações múltiplas no mesmo grupo, como foi realizado nas análises de sódio e potássio, pré e após o procedimento inicial.

5.2. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.2.a. Histologia da próstata - Estudos histológicos demonstram que a próstata do rato é composta de uma série de glândulas drenadas por uma estrutura complexa de ductos (SUGIMURA, CUNHA, DONJACOUR, 1986). Nos lobos ventrais, as glândulas são revestidas por vários tipos de células epiteliais, tais como as células colunares altas, secretoras, localizadas na periferia do órgão. As secreções produzidas por estas células são transportadas até a uretra prostática por ductos revestidos por um epitélio

cuboidal baixo, sem atividade secretora definida (ICHIHARA, KALLIO, PELLINIEMI, 1978).

Periféricamente, o epitélio glandular forma pregas amplas, que tendem a reduzir o lúmen. Na porção central, a falta de pregas produz um lúmen mais amplo. A porção periférica é circundada por uma camada fina e incompleta de músculo liso.

O estroma da próstata abrange todos os elementos celulares e extracelulares do lado externo da lâmina basal do epitélio. Ele inclui células musculares lisas, fibroblastos, vasos, terminais nervosos, linfáticos e uma matriz delicada de colágeno envolvendo todas essas estruturas (ENGLISH, DRAGO, SANTEN, 1985).

O número relativo de células epiteliais e do estroma no lobo ventral do rato adulto é de 5:1, o que demonstra um predomínio parenquimatoso nesse lobo. Em outras espécies, como o homem e primatas, o número relativo é de aproximadamente 1:1 (DeKLERK & COFFEY, 1978; BARTSCH & ROHR, 1980; DeKLERK & LOMBARD, 1986).

5.2.b. Alterações histológicas – Os resultados demonstraram que o aspecto histológico dos grupos-controle foi semelhante entre si e de acordo com as descrições do tecido prostático normal para o lobo ventral da próstata, ou seja, mantiveram uma distribuição de glândulas na periferia e na área central com características próprias a cada região. Na periferia, as glândulas

tinham epitélio mais alto, formando pregas para o interior de um lúmen menor, enquanto na região central o epitélio era mais baixo e plano, com o lúmen mais amplo. Nos cortes dos ratos sacrificados com 60 dias, houve um aumento do número de glândulas centrais, com uma diminuição relativa das glândulas de epitélio alto, típicas da periferia.

Nos grupos que receberam a injeção de substâncias hiperosmóticas, notamos que a arquitetura glandular foi alterada, com o aspecto de glândulas maiores, de epitélio mais baixo ou muito fino que dominam os cortes. Há áreas em que as glândulas estão rompidas, criando a visão de que uma força central as expandiu, comprimindo o epitélio numa etapa inicial e numa progressão da lesão levando à ruptura. Tal fato poderia ser explicado por uma entrada aguda e em grandes proporções de água para o lúmen, motivada pela presença das substâncias hiperosmóticas na região.

As alterações foram mais intensas no tecido glandular, talvez pelo próprio predomínio deste em relação ao estroma, ou por uma maior sensibilidade do epitélio glandular às mudanças do transporte de água criadas pelas substâncias hiperosmóticas, embora, também no estroma, tenhamos notado alterações nítidas em que parece estar infiltrado por água, com aspecto frouxo, tênue, quase ausente em algumas regiões.

A atrofia e o rompimento de glândulas associadas à diminuição do estroma podem significar um processo em evolução que, de forma mais

intensa, culminou com a diminuição do volume e, conseqüentemente, com a redução do peso no grupo que recebeu a solução de glicose a 50%.

5.2.c. Uso de injeções intraprostáticas - O conceito do uso de substâncias injetadas no tecido prostático para provocar lesão tecidual não é novo. Após entusiasmo inicial com o uso de soluções com fenol, ácido acético glacial e glicerina (TALWAR & PANDE, 1966; CÂMARA, 1973), o uso desses elementos foi abandonado em virtude das complicações observadas.

LONGO, EHRLICH, LATTIMER, em 1972, descreveram o uso da dissolução enzimática do tecido prostático, retirado após criocirurgia, em cães. Por laparotomia, 2ml de collagenase a 0,1% foram injetados no lobo direito da próstata onde, posteriormente, se fez a criocirurgia. O lobo esquerdo serviu de controle para o experimento. Os lobos tratados foram significativamente menores que os do controle. Necrópsias realizadas no pós-operatório revelaram a presença de edema e hemorragia na próstata.

GOCKEN & GUY (1992) também estudaram a dissolução enzimática do tecido prostático in vivo e in vitro. Fragmentos de próstata humana, obtidos durante ressecção endoscópica da próstata, foram incubados com soluções enzimáticas de collagenase e hialuronidase. Duas horas após o procedimento, foi observada ablação do estroma e de componentes celulares do tecido. Os mesmos autores realizaram também estudo experimental com injeção das mesmas soluções enzimáticas na próstata de cães. Eles observaram hematúria

nos animais e a análise histológica revelou hemorragia leve e destruição lítica em áreas do tecido de todos os cães.

Como dito anteriormente, HARMON et al. (1996) também descreveram estudo experimental da injeção transuretral de enzimas como a collagenase e a hialuronidase na próstata de cães, na mesma linha de pesquisa de LONGO, EHRLICH, LATTIMER (1972) e GOCKEN & GUY (1992). Uma vez que a HBP, no homem, tem um componente estromal importante e o estroma é constituído predominantemente de colágeno, a enzimática dissolução desse tecido poderia representar uma alternativa ao tratamento da HBP. Foram notadas alterações importantes como hematúria e elevações séricas de transaminases. Quanto às alterações histológicas, verificaram-se atrofia estromal e dilatação cística acinar envolvendo cerca de 30% da glândula, sem extensão extraprostática dessas mudanças.

Em outra linha de substâncias, DOGGWEILER et al., 1998, utilizaram injeções de uma neurotoxina, a toxina botulínica, na próstata de ratos, para produzir denervação química e conseqüente atrofia do tecido.

O uso das injeções de substâncias hiperosmóticas representa uma tentativa inédita de uso de soluções que possam alterar a arquitetura prostática.

5.2.d. Mecanismo de ação das substâncias hiperosmóticas - A fisiologia normal de diversos órgãos humanos, como rins e intestino, utiliza o

mecanismo de diferenças osmóticas em nível de membrana celular para excreção e absorção (LUKE, 1992; KREJS, 1992). Métodos de tratamento como a diálise peritoneal utilizam-se de diferenças osmóticas entre o sangue do paciente em insuficiência renal e os líquidos de perfusão no abdômen para promover trocas de água e eletrólitos.

Na clínica cirúrgica, a injeção de substâncias esclerosantes, em pequenos vasos venosos do subcutâneo, é descrita desde os tempos de Hipócrates (LUDBROOKE & JAMIESON, 1979) para provocar destruição desses vasos. Compostos hiperosmóticos de glicose são utilizados atualmente para esse fim.

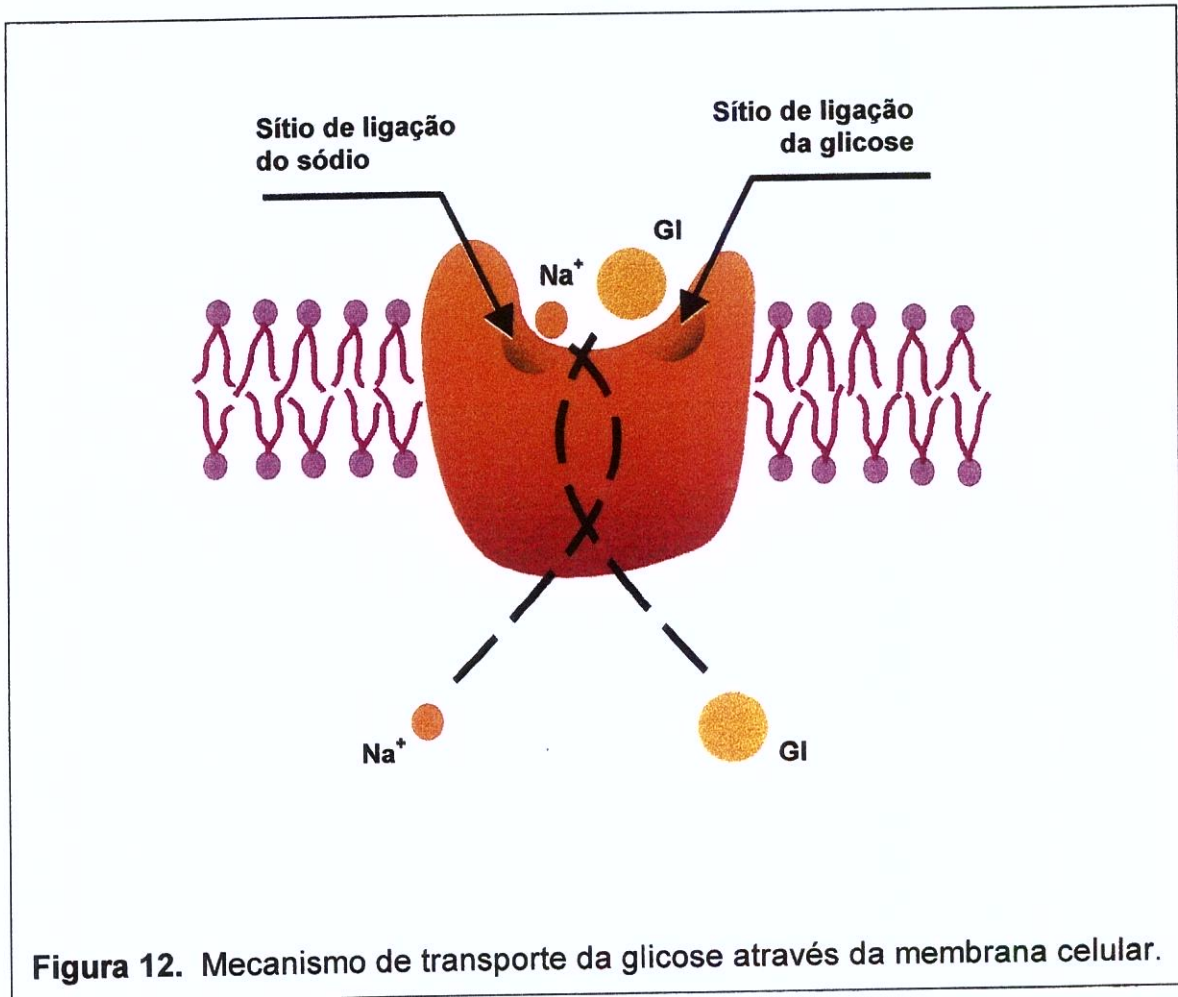
Percebe-se, desta forma, que o mecanismo de osmose para a água e outros componentes da célula desempenha papel fundamental para a sua sobrevivência.

As substâncias são transportadas através da membrana celular por dois processos principais, a difusão e o transporte ativo. Basicamente, a difusão significa o movimento livre das substâncias de maneira aleatória, causado pelo movimento cinético normal da matéria, enquanto que o transporte ativo significa o movimento de substâncias em combinação química com substâncias carreadoras na membrana e também o movimento contra um gradiente de energia, como, por exemplo, da fase de menor concentração para a fase de maior concentração, processo este que requer energia química para a realização do movimento (DARNELL, LODISH, BALTIMORE, 1986).

Íons e pequenas moléculas, incluindo a glicose e aminoácidos, são transportados por proteínas específicas chamadas de permeases. Visto que diferentes células requerem diferentes componentes intracelulares, a membrana celular contém séries próprias de permeases.

Algumas substâncias são insolúveis em lipídios, contudo, podem atravessar a matriz lipídica por um processo chamado difusão facilitada ou difusão mediada por carreadores. Este é o meio pelo qual diferentes açúcares atravessam a membrana. O mais importante deles é a glicose, cujo transporte através da membrana ocorre porque se combina com uma substância carreadora específica, formando o composto que é solúvel em lipídios e que pode difundir-se para o outro lado da membrana, onde se separa do carreador e passa para o interior da célula enquanto que o mesmo se move de volta para a superfície externa da membrana para captar outra molécula de glicose e transportá-la também para o interior. Assim, o efeito do carreador é solubilizar a glicose na membrana; sem ele, a mesma não pode atravessá-la. A velocidade na qual uma substância atravessa a membrana por difusão facilitada depende da diferença na concentração da mesma nos dois lados da membrana, da quantidade do carreador disponível e da rapidez com que ocorrem as reações químicas. No caso específico da glicose, ocorre pelo mesmo canal, o transporte paralelo do íon sódio, com concentração superior no extracelular em relação ao intracelular. A diferença osmótica do sódio entre os dois meios fornece energia suficiente para colocar a glicose dentro da célula. A mudança conformacional da proteína carreadora que transporta a glicose para

o interior da célula somente ocorre quando o sódio e a glicose se ligam aos sítios de recepção nessa proteína (ALLARD & LIENHARD, 1985).



O mecanismo do transporte do sódio e do potássio através da membrana é motivo de estudo de várias revisões, em virtude da importância que desempenha para a integridade da célula (CABANTCHIK, KNAUF,

ROTHSTEIN, 1978; JENNINGS, 1984; FALKE & CHAN, 1985). A chamada bomba de sódio e potássio coloca, ao mesmo tempo, sódio para fora da célula e potássio para o seu interior, contra um gradiente de concentração grande, ou seja, contra a pressão osmótica desses eletrólitos gastando energia para esse processo. Esse processo está presente em todas as células dos mamíferos e é responsável pela manutenção das diferenças de concentração do sódio e do potássio, através da membrana, bem como estabelece um potencial elétrico negativo no interior das células. A mais importante função do transporte de sódio e potássio na membrana é o controle do volume celular. O mecanismo é o seguinte: dentro da célula há grande número de proteínas e outros componentes orgânicos que não podem deixar a célula. Essas substâncias tendem a causar osmose de água para o interior da célula num processo que, se não controlado, levaria ao rompimento celular pelo aumento de seu volume. Entretanto, pela bomba de sódio e potássio, a célula coloca três íons de sódio para fora da célula para cada dois íons de potássio que entram, o que aumenta a concentração do sódio no extracelular, e conseqüentemente, por osmose, cria uma diferença de pressão para o sódio que leva água para fora da célula, equilibrando as forças que a manteriam no seu interior.

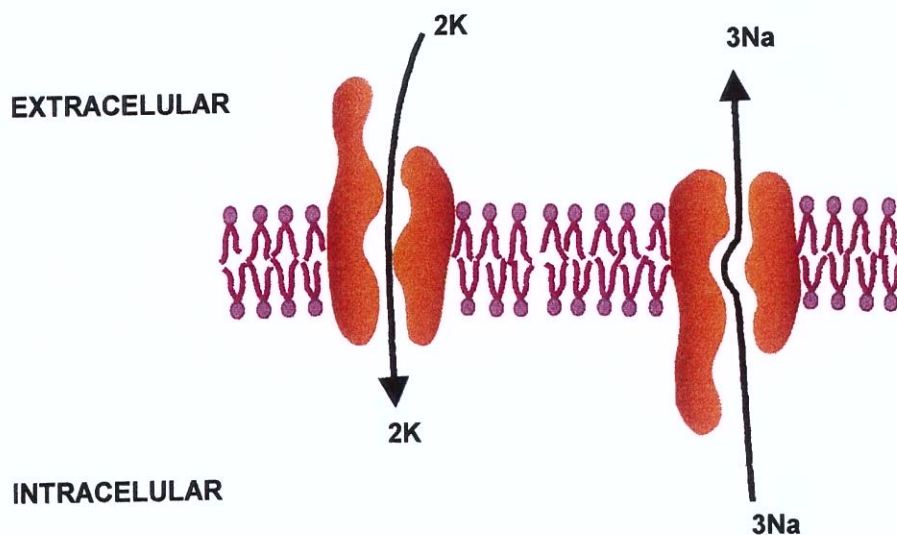


Figura 15 – Mecanismo de transporte do sódio (Na) e potássio (K) através da membrana celular.

Em vista do exposto anteriormente, percebemos que a homeostase do intracelular é conseguida graças ao papel ativo da membrana celular que controla a passagem de diferentes substâncias, com diferentes tamanhos moleculares e com diferentes concentrações dentro e fora da membrana. Percebe-se que qualquer fator que alterasse a integridade ou os mecanismos de transporte da membrana poderia causar graves danos à célula.

As soluções hipertônicas de cloreto de sódio e glicose devem ter interferido nos respectivos mecanismos de transporte da membrana celular, que funcionam segundo diferenças de pressão osmótica e usam energia das reservas celulares para a sua manutenção. A grande oferta desses eletrólitos e da glicose, de forma aguda e intensa, em todo o tecido prostático, pode ter

levado à falência das proteínas carreadoras citadas acima. Se observarmos os achados histológicos, perceberemos que o provável fator de lesão do tecido deve ter sido a entrada abundante de água para a luz das glândulas e para o estroma, comprimindo o epitélio e rompendo as glândulas, numa direção centrífuga.

Apesar de menos abundante na próstata do rato, o estroma também pode ter sido alvo de mudanças, uma vez que toda a glândula foi preenchida pelas substâncias hiperosmóticas e no estroma encontramos áreas de atrofia e pontos de hemorragia. A destruição de componentes celulares do estroma, como fibroblastos e vasos sangüíneos, pode ter levado à isquemia dos componentes glandulares, contribuindo para a destruição da arquitetura tecidual encontrada.

A injeção da solução de glicose a 50% pode ter elevado os níveis de potássio talvez por um mecanismo de lesão celular mais intenso nesse grupo, liberando para o extracelular, o potássio, eletrólito intracelular mais freqüente. Essas alterações foram transitórias e controladas pelos animais, sem nenhum suporte especial ou diferente dos outros grupos, visto que as demais dosagens não apresentaram diferença significativa.

Em resumo, as hipóteses levantadas para explicar como as soluções hipertônicas poderiam alterar a dinâmica da célula prostática são as seguintes:

- Criando um meio extremamente hipertônico na próstata que levaria a um fluxo de água intenso de dentro para fora da célula e, em consequência, desidrataria todos os componentes celulares essenciais à sua sobrevivência.
- As substâncias hipertônicas poderiam esgotar as proteínas carreadoras da membrana celular, levando a uma falência do sistema e, com isso, seria comprometida de maneira importante a dinâmica de controle de entrada e saída de substâncias.
- O meio hipertônico no extracelular poderia levar à desidratação e destruição do endotélio dos capilares de suprimento do parênquima e do estroma da próstata, criando áreas de isquemia e necrose do tecido.

Portanto, a ação das substâncias hipertônicas deve ocorrer por ação direta de seu efeito osmótico e também por alguma interferência em mecanismos de transporte celular do tecido prostático, o que explicaria o maior efeito encontrado no grupo que recebeu a glicose e não no grupo que recebeu a solução hipertônica de cloreto de sódio, que tem uma osmolaridade superior à primeira.

Com os achados deste estudo, abre-se a perspectiva do uso dessas substâncias hipertônicas, num futuro próximo, em seres humanos, provavelmente por injeções endoscópicas transuretrais, diminuindo o tecido hiperplásico periuretral.

6. Conclusões

Nas condições do presente estudo, concluímos que:

1. A injeção intraprostática da solução de glicose a 50% promoveu diminuição significativa do peso dos lobos ventrais da próstata, após 60 dias da injeção.
2. A injeção intraprostática das soluções de cloreto de sódio a 20% e de glicose a 50% produziram alterações histológicas importantes, mais intensas no grupo que recebeu glicose.
3. A injeção de soluções hiperosmóticas não provocou alterações no nível sérico de sódio. Com a injeção da solução de glicose a 50% observou-se elevação transitória do nível sérico de potássio, que não se manteve no seguimento. A solução de cloreto de sódio a 20% não modificou o nível do potássio.

7. Summary

Several attempts have been made to develop an effective, low cost and minimally invasive treatment for the benign prostatic hyperplasia (BPH). The surgical treatment is considered the most successful one. Although there are several alternatives of treatment, none of them has been established as the most efficient until this moment.

Objectives: Verify the effects of hyperosmotic substances injection in the prostate of Wistar rats, considering : - the behavior of the prostatic weight; - histologic alterations; - systemic eletrolitic changes.

Material and methods : It has been made intraprostatic injections of several hyperosmotic substances in the ventral lobes of the rats' prostate. Forty two rats of Wistar lineage have been divided in groups for research :

Control groups (1, 2, 3):

Group 1 (6 rats), in which it has been made only the opening and closure of the abdominal cavity;

Group 2 (6 rats), in which it has only been introduced a needle in the ventral lobes of the prostate;

Group 3 (10 rats), in which it has been injected the aqueous solution of NaCl 0.9%;

Group 4 (10 rats): in which it has been injected the aqueous solution of NaCl 20%;

Group 5 (10 rats): in which it has been injected the aqueous solution of glucose 50%.

The rats have been sacrificed with 30 and 60 days after the substances injections in study.

The alterations have been verified by the histological analysis of the ventral lobes of the prostate, by the eletronic weighing of the surgical pieces and by the series dosages of sodium and potassium during the experiment.

Results: The group that received glucose 50% (60 days sacrifice) presented a significative reduction of the ventral lobes of the prostate ($p < 0.05$) compared to the other groups. The histopathological alterations were important in the groups that received hiperosmotic substances. Increased levels of potassium were observed after the injection of 50% glucose, although this alteration didn't remain during the follow up.

Conclusions: The intraprostatic injection of the glucose 50% solution caused significative changes in the structure of the prostatic tissue, reducing its volume. The systemic eletrolitic alterations were transitory.

8. Referências Bibliográficas

Normas adotadas Herani, M.L.G. – Normas para apresentação de dissertações e teses. Bireme, 1990, 45p.

ABRAMS, P.; LEWIS, P.; GILLATT, D. – Balloon dilatation in BPH under endoscopic control. *J. Urol.*, **141**: 254A, 1989. (Abstract, 338)

ALLARD, W.J. & LIENHARD, G.E. – Monoclonal antibodies to the glucose transporter from human erythrocytes. *J. Biol. Chem.*, **260**: 8668-8675, 1985.

ANGELL, J.C. – Treatment of benign prostatic hyperplasia by phenol injection. *Brit. J. Urol.*, **41**: 735-738, 1969.

ARRIGHI, H.M.; GUESS, H.A.; METTER, E.J.; FOZARD, J.L. – Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. *Prostate*, **16**: 253-261, 1990.

BAERT, L.; AMEYE, F.; WILLEMEN, P.; VANDENHOVE, J.; LAUWERYNS, J.; ASTRAHAN, M.; PETROVICH, Z. – Transurethral microwave hyperthermia for benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical and pathological results. *J. Urol.*, **144**: 1383-1387, 1990.

BAERT, L.; AMEYE, F.; PIKE, M.C.; WILLEMEN, P.; ASTRAHAN, M.; PETROVICH, Z. – Transurethral hyperthermia for benign prostatic hyperplasia in patients with retention. *J. Urol.*, **147**: 1558-1561, 1992.

BAKER, D.E.J. – Reproduction and breeding. In: BAKER, H.J.; LINDSEY, J.R.; WEISBROTH, S.H. – *The Laboratory Rat*. San Diego, Academic Press, 1979. p. 153-168.

BANERJEE, P.P.; BANERJEE, S.; DORSEY, R.; ZIRKIN, B.R.; BROWN, T.R. – Age and lobe specific responses of the brown Norway rat prostate to androgen. *Biol. Reprod.*, **51**(4): 675-684, 1994.

- BARTSCH, G. & ROHR, H.P. – Comparative light and electron microscopic study of the human, dog and rat prostate. An approach to an experimental model for human benign prostatic hyperplasia (light and electron microscopic analysis) – a review. *Urol. Int.*, **35**: 91-104, 1980.
- BERRY, S.J.; COFFEY, D.S.; WALSH, P.C.; EWING, L.L. - The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J.Urol.*, **132**: 474-479, 1984.
- BOX, G.E.P.; HUNTER, W.G.; HUNTER, J.S. - **Statistics for Experimenters: An Introduction to Design, Data Analysis and Model Building**. New York, John Wiley & Sons, 1978. 653 p.
- BROUGHTON, A.C. & SMITH, P.H. – The significance of pain after injection of the prostate. *Brit. J. Urol.*, **42**: 73-75, 1970.
- CABANTCHIK, Z.I.; KNAUF, P.A.; ROTHSTEIN, A. – The anion transport system of the red blood cell: the role of membrane protein evaluated by the use of "probes". *Biochim. Biophys. Acta*, **515**: 239-302, 1978.
- CÂMARA, F.R. – Injeção prostática de solução esclerosante. Estudo experimental no cão. Botucatu, 1973. (Tese Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu – Universidade Estadual Paulista).
- CAMPBELL, J.M.& CAMPBELL, J.B. – Soluções. In:_____ - **Matemática de Laboratório – Aplicações Médicas e Biológicas**. 3.ed. São Paulo, Roca, 1986. p. 93-128.
- CASTANEDA, F.; REDDY, P.; WASSERMAN, N.; HULBERT, J.; LUND, G.; LETOURNEAU, J.G.; HUNTER, D.W.; CASTANEDA-ZUNIGA, W.R.; AMPLATZ, K. – Benign prostatic hypertrophy: retrograde transurethral dilatation of the prostatic urethra in humans. *Radiology*, **163**: 649-653, 1987.
- CHAPPLE, C.R. – Alfa-adrenergic blocking drugs in bladder outflow obstruction: what potential has alfa-adrenoceptor selectivity? *Brit. J. Urol.*, **76**: 47-55, 1995.
- CONOVER, W.J. – **Practical Nonparametric Statistics**. 2.ed. New York, John Wiley & Sons, 1980. 512 p.

- CUNHA, G.R.; DONJACOUR, A.A.; COOKE, P.S.; MEE, S.; BIGSBY, R.M.; HIGGINS, S.J.; SUGIMURA, Y. – The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr. Rev.*, **8**(3): 338-362, 1987.
- DARNELL, J.; LODISH, H.; BALTIMORE, D. – Transport across cell membranes. In: _____ - **Molecular Cell Biology**. New York, Scientific American Books, 1986. p. 617-663.
- DeKLERK, D.P. & COFFEY, D.S. – Quantitative determination of prostatic epithelial and stromal hyperplasia by a new technique: biomorphometrics. *Invest. Urol.*, **16**: 240-245, 1978.
- DeKLERK, D.P. & LOMBARD, C.J.- Stromal and epithelial growth of the prostate during puberty. *Prostate*, **9**: 191-198, 1986.
- DENARDI, F. – Desnutrição e crescimento renal compensatório. Estudo experimental em ratos. Botucatu, 1992. (Tese Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu – Universidade Estadual Paulista).
- DIXON, C.; MACHI, G.; THEUNE, C.; LEPOR, H. – A prospective, double-blind, randomized study comparing laser ablation of the prostate and transurethral prostatectomy for the treatment of BPH. *J.Urol.*, **149**: 215A, 1993. (Abstract, 6)
- DOGGWEILER, R.; ZERMANN, D.H.; ISHIGOOKA, M.; SCHIMIDT, R.A. – Botox-induced prostatic involution. *Prostate*, **37**(1): 44-50, 1998.
- ENGLISH, H.F.; DRAGO, J.R.; SANTEN, R.J. – Cellular response to androgen depletion and repletion in the rat ventral prostate: autoradiography and morphometric analysis. *Prostate*, **7**: 41-51, 1985.
- FALKE, J.J. & CHAN, I. – Evidence that anion transport by band 3 proceeds via a ping-pong mechanism involving a single transport site. *J. Biol. Chem.*, **260**: 9537-9544, 1985.
- FERREIRA, U. – Efeitos renais das ondas de choque no rato em crescimento, com rim único. Campinas, 1995. (Tese Livre-Docência - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas).

- GELET, A.; CHAPELON, J.Y.; MARGONARI, J.; THEILLÈRE, Y.; GORRY, F.; SOUCHON, R.; BOUVIER, R. – High-intensity focused ultrasound experimentation on human benign prostatic hypertrophy. *Eur. Urol.*, **23** (Suppl. 1): 44-47, 1993.
- GILAD, E.; LAUDON, M.; MATZKIN, H.; ZISAPEL, N. – Evidence for a local action of melatonin on the rat prostate. *J.Urol.*, **159**(3): 1069-1073, 1998.
- GOCKEN, M. & GUY, T.J. – Composition and methods for treating benign prostatic hyperplasia. United States Patent 5,116,615. May 26, 1992.
- GORMLEY, G.J.; STONER, E.; BRUSKEWITZ, R.C.; IMPERATO-McGINLEY, J.; WALSH, P.C.; McCONNELL, J.D.; ANDRIOLE, G.L.; GELLER, J.; BRACKEN, B.R.; TENOVER, J.S.; VAUGHAN, E.D.; PAPPAS, F.; TAYLOR, A.; BINKOWITZ, B.; JENNIFER, N. – The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.*, **327**: 1185-1191, 1992.
- GUAZZONI, G.; MONTORSI, F.; COULANGE, C.; MILROY, E.; PANSADORO, V.; RUBBEN, H.; SARRAMON, J.; WILLIAMS, G. – A modified prostatic Urolume wallstent for healthy patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a European multicenter study. *Urology*, **44**: 364-370, 1994.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. – Transport of ions and molecules through the cell membrane. In: _____ - **Textbook of Medical Physiology**. 9.ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996. p. 43-55.
- HARMON, W.J.; BARRETT, D.M.; QIAN, J.; LAUVETZ, R.W.; BOSTWICK, D.G.; GOCKEN, M. – Transurethral enzymatic ablation of the prostate: canine model. *Urology*, **48**(2): 229-233, 1996.
- HEBEL, R. & STROMBERG, M.W. – Male reproductive organs. In: _____ - **Anatomy of the Laboratory Rat**. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1976. p. 66-74.
- ICHIHARA, I.; KALLIO, M.; PELLINIEMI, L.J. – Light and electron microscopy of the ducts and their subepithelial tissue in the rat ventral prostate. *Cell. Tissue Res.*, **192**(3): 381-390, 1978.
- ISAACS, J.T. – Prostatic structure and function in relation to the etiology of prostatic cancer. *Prostate*, **4**(4): 351-366, 1983.
- JENNINGS, M.L. – Oligomeric structure and the anion transport function of human erythrocyte band 3 protein. *J. Membrane Biol.*, **80**: 105-117, 1984.

- KALABIN, J.N.; GILL, H.S.; BITE, G.; WOLFE, V. – Comparative study of laser versus electrocautery prostatic resection: 18-month followup with complex urodynamic assessment. **J. Urol.**, **153**: 94-98, 1995.
- KAPLAN, S.A. & OLSSON, C.A. – State of the art: microwave therapy in the management of men with benign prostatic hyperplasia: current status. **J.Urol.**, **150**: 1597-1602, 1993.
- KEIJZERS, G.B.J.M.; FRANCISCA, E.A.E.; D'ANCONA, F.C.H.; KIEMENEY, L.A.L.M.; DEBRUYNE, F.M.J.; DE LA ROSETTE, J.J.M.C.H. – Long-term results of lower energy transurethral microwave thermotherapy. **J.Urol.**, **159**: 1966-1973, 1998.
- KIRBY, R.; VALE, J.; BRYAN, J.; HOLMES, K.; WEBB, J.A.W. – Long-term urodynamic effects of finasterid in benign prostatic hyperplasia : a pilot study. **Eur. Urol.**, **24**: 20-26, 1993.
- KIRBY, R.; FITZPATRICK, J.; KIRBY, M.; FITZPATRICK, A. – Specialist management of BPH. In: _____ - **Shared Care for Prostatic Diseases**. 2.ed. Oxford, Isis Medical Media Ltd., 1995. p. 97-117.
- KLEIN, L.A.; LEMMING, B. – Balloon dilatation for prostatic obstruction. Long-term follow-up. **Urology**, **33**: 198-201, 1989.
- KREJS, G.J. – Diarrhea. In: WYNGAARDEN, J.B.; SMITH, L.H.; BENNETT, J.C., ed. – **Cecil Textbook of Medicine**. 19.ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992. p. 680-687.
- LEPOR, H.; SYPHERD, D.; MACHI, G.; DERUS, J. – Randomised double-blind study comparing the effectiveness of balloon dilatation of the prostate and cystoscopy for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. **J. Urol.**, **147**: 639-644, 1992.
- LEPOR, H. – Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. **Urology**, **45**: 406-413, 1995.
- LIMA, M.L. – Valor da hipertermia no tratamento da hiperplasia benigna da próstata. Campinas, 1996. (Tese Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas).
- LINDNER, A.; GOLOMB, J.; SIEGEL, Y.; LEV, A. – Local hyperthermia of the prostate gland for the treatment of benign prostatic hypertrophy and urinary retention. A preliminary report. **Brit. J. Urol.**, **60**: 567-571, 1987.

LONGO, F.W.; EHRLICH, R.; LATTIMER, J.K. – Collagenase as an adjunct to cryoprostectomy. In: MANDL, I., ed. – **Collagenase**. New York, Gordon and Breach, 1972. p. 113-120.

LUDBROOK, J. & JAMIESON, G.G. – Doenças do sistema venoso. In: SABISTON, Jr., D.C. - **Tratado de Cirurgia de Davis-Christopher**. Rio de Janeiro, Interamericana, 1979.

LUKE, R.G. – Dialysis. In: WYNGAARDEN, J.B.; SMITH, L.H.; BENNETT, J.C., ed. – **Cecil Textbook of Medicine**. 19.ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992. p. 541-545.

MADERSBARCHER, S.; KRATZIK, C.; SZABO, N.; SUSANI, M.; VINGERS, L.; MARBERGER, M. – Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound. **Eur. Urol.**, **23**: 39-43, 1993.

MEBUST, W.K.; HOLTGREWE, H.L.; COCKETT, A.T.K.; PETERS, P.C.; WRITING COMMITTEE – Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. **J. Urol.**, **141**: 243-247, 1989.

MILROY, E.J.G. – Prostate injections. **Nurs. Times**, **65**: 652-653, 1969.

MONTORSI, F.; GALLI, L.; GUAZZONI, G.; COLOMBO, R.; BULFAMANTE, G.; BARBIERI, L.; MATOZZO, V.; GRAZIOLI, V.; RIGATTI, P. – Transrectal microwave hyperthermia for benign prostatic hyperplasia: long-term clinical pathological and ultrastructural patterns. **J. Urol.**, **148**: 321-325, 1992.

NORDLING, J.; OVERSEN, H.; POULSEN, A.L. – Intraprostatic spiral : clinical results in 150 consecutive patients. **J. Urol.**, **147**: 645-647, 1992.

NORRIS, J.P.; NORRIS, D.M.; LEE, R.D.; RUBENSTEIN, M.A. – Visual laser ablation of the prostate: clinical experience in 108 patients. **J. Urol.**, **150**: 1612-1614, 1993.

OESTERLING, J.E.; KAPLAN, S.A.; EPSTEIN, H.B.; DEFALCO, A.J.; REDDY, P.K.; CHANCELLOR, M.B. – The North American experience with the Urolume endoprosthesis as a treatment for benign prostatic hyperplasia: long-term results. **Urology**, **44**: 353-362, 1994.

REDDY, P.K.; WASSERMAN, N.; CASTANEDA, F.; CASTANEDA-ZUNIGA, W.R. – Balloon dilatation of the prostate for treatment of benign hyperplasia. **Urol. Clin. North Am.**, **15**: 529-535, 1988.

- REITER, E.; KECHA, O.; HENNUY, B.; LARDINOIS, S.; KLUG, M.; BRUYNINX, M.; CLOSSET, J.; HENNEN, G. – Growth hormone directly affects the function of the different lobes of the rat prostate. *Endocrinology*, **136**(8): 3338-3345, 1995.
- ROOS, N.P. & RAMSEY, E.W. – A population based study of prostatectomy: outcomes associated with differing surgical approaches. *J. Urol.*, **137**: 1184-1188, 1987.
- ROWETT, H.G.Q. – *Dissection guides – the rat*. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1957. 64 p.
- SAPOZINK, M.D.; BOYD, S.D.; ASTRAHAN, M.A.; JOZEF, G.; PETROVICH, Z. – Transurethral hyperthermia for benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical results. *J. Urol.*, **143**: 944-950, 1990.
- SARANGA, R.; MATZKIN, H.; BRAF, Z. – Local microwave hyperthermia in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Brit. J. Urol.*, **65**: 349-353, 1990.
- SHIPMAN, J.J. & AKILIE, A.N. – Treatment by prostatic injection of acute urinary retention due to prostatic hyperplasia. *Brit. Med. J.*, **2**: 418-419, 1967.
- STROHMAIER, W.L.; BICHLER, K.H.; FLUCHTER, S.H.; WILBERT, D.M. – Local microwave hyperthermia of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, **144**: 913-917, 1990.
- SUGIMURA, Y.; CUNHA, G.R.; DONJACOUR, A.A. – Morphogenesis of ductal networks in the mouse prostate. *Biol. Reprod.*, **34**(5): 961-971, 1986.
- TAMMELA, T.L.J. & KONTURRI, M.J. – Urodynamic effects of finasterid in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, **149**: 342-344, 1993.
- TALWAR, G.L. & PANDE, S.K. – Injection treatment of enlarged prostate. *Brit. J. Surg.*, **53**: 421-427, 1966.
- TERRY, D.E. & CLARK, A.F. – Glycosaminoglycans in the three lobes of the rat prostate following castration and testosterone treatment. *Biochem. Cell. Biol.*, **74**(5): 653-658, 1996.

- VENN, S.N.; MONTGOMERY, B.S.I.; SHEPPARD, S.A.; HUGHES, S.W.; BEARD, R.C.; BULTITUDE, M.I.; LLOYD-DAVIES, R.W.; TIPTAFT, R.C. – Microwave hyperthermia in benign prostatic hypertrophy: a controlled clinical trial. **Brit. J. Urol.**, **76**: 73-76, 1995.
- WILSON, D.B. – Cellular transport mechanisms. **Annu. Rev. Biochem.**, **47**: 933-965, 1978.
- WILSON, M.J.; NORRIS, H.; WOODSON, M.; SINHA, A.A.; ESTENSEN, R.D. – Effects of aging and castration on plasminogen activator and metalloprotease activities in the rat prostate complex. **Cell. Moll. Biol. Res.**, **41(6)** : 603-612, 1995.
- YERUSHALMI, A.; FISHELOVITZ, Y.; SINGER, D.; REINER, I.; ARIELLY, J.; ABRAMOVICI, Y.; CATSENELSON, R.; LEVY, E.; SHANI, A.- Localized deep microwave hyperthermia in the treatment of poor operative risk patients with benign prostatic hyperplasia. **J. Urol.**, **133**: 873-876, 1985.
- ZERBIB, M.; STEG, A.; CONQUY, S.; MARTINACHE, P.R.; FLAM, T.A.; DEBRE, B. – Localized hyperthermia versus the sham procedure in obstructive benign hyperplasia of the prostate: a prospective randomized study. **J. Urol.**, **147**: 1048-1052, 1992.

9. Apêndice

ANEXO 1

Peso dos lobos ventrais da próstata(g)

Teste de Tukey (comparação múltipla)
para
verificar diferença entre médias (alpha =
5%)

Grupo	30 dias	60 dias
1	0,3541	0,4880
1	0,3707	0,5209
1	0,4487	0,4881
2	0,4186	0,4854
2	0,3261	0,4886
2	0,4312	0,5495
3	0,3284	0,4758
3	0,4259	0,5292
3	0,3961	0,4834
3	0,4849	0,5078
3	0,3159	0,5073
4	0,3908	0,4220
4	0,4169	0,4350
4	0,4718	.
4	0,3929	0,5579
4	0,3161	0,5255
5	0,3754	0,3998
5	0,3682	0,3627
5	0,3710	0,3458
5	0,3521	0,3816
5	0,3079	0,3983

30 DIAS

Não há diferença significativa entre os grupos
($p < 0.75$)

60 DIAS

Há diferença significativa entre os grupos:
(5 e 3), (5 e 4), (5 e 2), (5 e 1)
($p > 0.01$)

ANEXO 2

Peso dos ratos(g) - início do experimento

Grupo

1	257
1	252
1	263
1	251
1	250
1	262
2	265
2	258
2	250
2	248
2	260
2	255
3	265
3	254
3	260
3	255
3	252
3	250
3	262
3	251
3	250
3	255
4	248
4	261
4	255
4	258
4	246
4	250
4	248
4	250
4	260
4	251
5	258
5	255
5	258
5	259
5	260
5	254
5	264
5	257
5	265
5	263

Teste de Tukey (comparação múltipla) para
verificar diferença entre médias ($\alpha = 5\%$)

Peso dos ratos – início do experimento

Não há diferença significativa entre os grupos
($p < 0.11$)

ANEXO 3

Peso dos ratos(g) – sacrifício

Grupo	30 dias	60 dias
1	310	352
1	324	365
1	318	348
2	315	361
2	318	357
2	321	352
3	322	348
3	318	350
3	332	345
3	310	365
3	320	360
4	310	350
4	320	365
4	325	
4	315	360
4	308	352
5	328	360
5	305	351
5	318	354
5	312	353
5	325	355

Teste de Tukey (comparação múltipla)
para
verificar diferença entre médias (alpha
= 5%)

30 DIAS

Não há diferença significativa entre os grupos
($p < 0.90$)

60 DIAS

Não há diferença significativa entre os grupos
($p < 0.95$)

ANEXO 4

Sódio Sérico (mmol/l) – diferença entre pré e pós-injeção

Grupo	Pré	Pós	Diferença	
1	134	135	-1	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Não há diferença significativa entre PRÉ e PÓS (p < 0.53)
1	133	136	-3	
1	136	135	1	
1	136	133	3	
1	134	136	-2	
1	135	134	1	
2	135	134	1	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Não há diferença significativa entre PRÉ e PÓS (p < 0.97)
2	136	134	2	
2	133	136	-3	
2	133	135	-2	
2	134	136	-2	
2	136	135	1	
3	133	134	-1	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Não há diferença significativa entre PRÉ e PÓS (p < 0.15)
3	135	132	3	
3	137	135	2	
3	135	132	3	
3	135	134	1	
3	135	132	3	
3	135	137	-2	
3	134	135	-1	
3	134	132	2	
3	134	135	-1	
4	134	133	1	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Não há diferença significativa entre PRÉ e PÓS (p < 0.46)
4	132	134	-2	
4	134	135	-1	
4	134	136	-2	
4	133	132	1	
4	134	135	-1	
4	136	135	1	
4	133	135	-2	
4	135	133	2	
4	132	133	-1	
5	135	133	2	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Não há diferença significativa entre PRÉ e PÓS (p < 0.11)
5	136	134	2	
5	135	135	0	
5	133	136	-3	
5	136	134	2	
5	135	133	2	
5	136	135	1	
5	135	133	2	
5	135	134	1	
5	135	134	1	

ANEXO 5

Sódio Sérico (mmol/l)– antes do sacrifício em:

Grupo	30 dias	60 dias
1	135	136
1	134	135
1	134	135
2	136	135
2	136	134
2	135	136
3	136	135
3	135	136
3	133	134
3	134	133
3	136	134
4	135	136
4	136	135
4	135	
4	134	136
4	135	135
5	135	136
5	136	137
5	136	134
5	135	134
5	134	136

Teste de Tukey (comparação múltipla) para verificar diferença entre médias (alpha = 5%)

30 DIAS

Não há diferença significativa entre os grupos

($p < 0.46$)

60 DIAS

Não há diferença significativa entre os grupos

($p < 0.50$)

ANEXO 6

Potássio sérico (mmol/l) – diferença entre pré e pós-injeção

Grupo	pré	pós	Diferença	
1	7,60	7,30	0,30	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Não há diferença significativa entre pré e pós (p < 0.90)
1	8,40	8,00	0,40	
1	7,80	7,50	0,30	
1	8,00	7,60	0,40	
1	7,90	8,20	- 0,30	
1	7,60	8,00	- 0,40	
2	8,10	8,00	0,10	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Não há diferença significativa entre pré e pós (p < 0.63)
2	7,90	7,60	0,30	
2	7,50	7,80	- 0,30	
2	8,20	7,80	0,40	
2	7,80	8,10	- 0,30	
2	7,60	7,70	- 0,10	
3	8,20	8,00	0,20	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Não há diferença significativa entre pré e pós (p < 0.06)
3	8,10	7,80	0,30	
3	8,10	8,00	0,10	
3	8,00	7,60	0,40	
3	7,90	8,10	- 0,20	
3	7,80	8,20	- 0,40	
3	8,10	7,60	0,50	
3	8,30	7,20	1,10	
3	8,10	7,70	0,40	
3	8,00	7,80	0,20	
4	7,60	7,80	- 0,20	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Não há diferença significativa entre pré e pós (p < 0.09)
4	8,00	8,40	- 0,40	
4	8,20	8,40	- 0,20	
4	8,40	7,60	0,80	
4	7,90	7,50	0,40	
4	8,40	7,50	0,90	
4	8,20	7,50	0,70	
4	7,90	7,40	0,50	
4	7,70	8,00	- 0,30	
4	8,00	7,50	0,50	
5	7,90	8,00	- 0,10	Teste de Wilcoxon para comparações pareadas (alpha = 5%) Há diferença significativa entre pré e pós (p > 0.01)
5	8,00	8,20	- 0,20	
5	7,20	7,40	- 0,20	
5	7,50	8,00	- 0,50	
5	7,40	7,80	- 0,40	
5	7,50	7,60	- 0,10	
5	7,30	8,10	- 0,80	
5	7,40	8,20	- 0,80	
5	7,30	7,90	- 0,60	
5	7,60	8,00	- 0,40	

ANEXO 7

Potássio sérico (mmol/l) – antes do sacrifício em:

Grupo	30 dias	60 dias
1	7,60	8,00
1	7,90	7,70
1	7,80	7,50
2	7,60	7,50
2	7,80	7,90
2	8,00	7,80
3	8,20	7,60
3	7,60	8,20
3	8,40	7,90
3	7,80	7,30
3	7,80	8,40
4	8,00	7,60
4	7,90	7,80
4	8,20	
4	7,40	7,40
4	8,30	8,00
5	8,00	7,60
5	7,60	8,00
5	7,40	7,80
5	7,50	7,50
5	8,20	8,10

Teste de Tukey (comparação múltipla)
para
verificar diferença entre médias ($\alpha = 5\%$)

30 DIAS

Não há diferença significativa entre os grupos
($p < 0.70$)

60 DIAS

Não há diferença significativa entre os grupos
($p < 0.91$)