

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

ROMMEL PRATA REGADAS

**EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DA TADALAFILA COM A TANSULOSINA
NO TRATO URINÁRIO INFERIOR DE RATOS E DE HUMANOS**

FORTALEZA

2012

ROMMEL PRATA REGADAS

**EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DA TADALAFILA COM A TANSULOSINA
NO TRATO URINÁRIO INFERIOR DE RATOS E DE HUMANOS**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Flávio Gonzaga-Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Reges Maia

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- R258e Regadas, Rommel Prata
Efeito da associação da Tadalafila com a Tansulosina no trato urinário inferior de ratos e humanos/ Rommel Prata Regadas. – 2012.
74 f. : il.
- Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Fortaleza, 2012.
Orientação: Prof. Dr. Lúcio Flávio Gonzaga-Silva
Co-orientador: Prof Dr Ricardo Reges Maia
1. Inibidores de fosfodiesterase 2. Antagonistas adrenérgicos alfa 3. Hiperplasia Prostática
- I Título.

CDD 61699463

ROMMEL PRATA REGADAS

EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DA TADALAFILA COM A TANSULOSINA NO TRATO URINÁRIO INFERIOR DE RATOS E DE HUMANOS

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Levi Arturo D'Ancona
Universidade Estadual de Campinas

Prof. Dr. Nilberto Robson Falcão
Universidade Estadual do Ceará

Prof.Dr. João Batista G de Cerqueira
Universidade Federal do Ceará

Prof. Ricardo Reges Maia
Universidade Federal do Ceará e Faculdade Christus

Prof. Lúcio Flávio Gonzaga-Silva
Universidade Federal do Ceará

Aos meus pais, **Luiz Carlos Regadas** (*in memoriam*) e **Carmen Maria Prata Regadas** por todo carinho, esforço e dedicação a minha educação;

À minha esposa, **Fernanda** e ao meu filho **Henrique**, pelo amor, paciência e compreensão;

Aos meus irmãos, cunhados, sobrinhos e demais familiares pela torcida

Ao **Prof. Doutor Lúcio Flávio Gonzaga-Silva** pelos ensinamentos, pela confiança e pelas inúmeras oportunidades a mim concedidas.

AGRADECIMENTOS

Ao DOUTOR PAULO ROBERTO LEITÃO DE VASCONCELOS, professor Associado do Departamento de Cirurgia e coordenador do Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, pela incansável dedicação a Pós-Graduação dessa instituição;

Ao DOUTOR LÚCIO FLÁVIO GONZAGA-SILVA, professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, atencioso, estimulador e presente nos momentos mais difíceis. Pesquisador ético. Agradeço pela confiança que sempre depositou em mim e por ter orientado esta pesquisa;

Ao DOUTOR RICARDO REGES MAIA, co-orientador desta Tese, professor da Faculdade de Medicina do Christus e professor da Faculdade de Medicina da UFC pela inestimável contribuição em todas as etapas deste estudo

Ao DOUTOR MANOEL ODORICO DE MORAES, professor Titular do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, e à DOUTORA ELISABETH DE MORAES, professora Associada do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, por terem aberto as portas da UNIFAC (Unidade de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará) para realização deste trabalho;

Ao DOUTOR JOÃO BATISTA GADELHA DE CERQUEIRA, professor adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará pela prontidão, paciência e orientação na interpretação dos resultados deste estudo e pela participação na banca de examinadora de qualificação desta Tese;

Ao DOUTOR FRANCISCO VAGNALDO FECHINE JAMACARU, pela inestimável ajuda na análise estatística dos dados coletados;

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Cirurgia, pelos ensinamentos ministrados;

Às senhoras NORMA DE CARVALHO LINHARES e ROSANE MARIA COSTA, bibliotecárias da Biblioteca de Ciências da Saúde, pela inestimável colaboração na revisão bibliográfica deste trabalho;

Ao Dr RÔMULO AUGUSTO DA SILVEIRA, em nome de todos os Urologistas colegas de trabalho, pelo estímulo e pela compreensão da minha ausência no período do desenvolvimento deste trabalho;

Ao Dr PAULO HENRIQUE MOURA REIS, em nome de todos os Preceptores da Residência Médica de Urologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, agradeço pelo constante estímulo e por todo o ensinamento durante a Residência Médica;

Ao DOUTOR FRANCISCO SÉRGIO PINHEIRO REGADAS, professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, à DOUTORA STHELA MARIA MURAD REGADAS, professora Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará e ao DOUTOR LUSMAR VERAS RODRIGUES, professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará pelo estímulo e orientação ao desenvolvimento da Pesquisa Científica durante a Graduação da Faculdade de Medicina;

Aos colegas mestrandos e doutorandos do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia, pela amizade e companheirismo;

Aos estudantes de Medicina e Bolsista de Iniciação Científica DANIEL GABRIELLE SUCUPIRA, IATAGAN JOSINO e EMMANUEL NÓBREGA, pela inestimável ajuda no cuidado e na preparação dos animais para a parte experimental deste trabalho;

Às Senhoras MARIA LUCIENE VIEIRA DE OLIVEIRA e MAGDA MARIA GOMES FONTENELE, secretárias do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensus* em Ciências Médico-cirúrgicas, sempre disponíveis e dedicadas;

"Nem tudo que se enfrenta pode ser modificado, mas nada
pode ser modificado até que seja enfrentado."

(Albert Einstein)

RESUMO

Efeito da Associação da tadalafila com a tansulosina no trato urinário inferior de ratos e de humanos. Rommel Prata Regadas. Tese de Doutorado. Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências Médico-cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará. Orientador: Doutor Lúcio Flávio Gonzaga-Silva. Co-orientador: Doutor Ricardo Reges Maia. Fortaleza, 2012

Recentemente, foi observado que pacientes com DE tratados com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (IPDE5) melhoram não somente a ereção, mas também os sintomas do trato urinário inferior (STUI). A fisiopatologia dos STUI é desconhecida e há um número crescente de estudos que objetiva compreender suas bases fisiopatológicas. Entretanto, a despeito do conhecimento que existe sobre a melhora dos STUI, não se sabe se IPDE-5 atua durante o armazenamento, esvaziamento ou ambos. Não se tem conhecimento se a associação do IPDE-5 com alfabloqueador é melhor que o uso isolado e se esta associação é segura. O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança da associação da tansulosina com tadalafila tomados diariamente, bem como seu efeito no trato urinário inferior de humanos e de ratos por meio de estudo urodinâmico **Metodo:** foi realizado um estudo experimental utilizando ratos com obstrução infra-vesical crônica, induzida por L-NAME e um estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado durante o período de outubro de 2010 a janeiro de 2012. No estudo experimental, os animais foram distribuídos em 05 grupos; Grupo 1: seis ratos foram tratados sem medicação; Grupo 2: seis ratos foram tratados com L- NAME, na dose oral de 60 mg/Kg/dia; Grupo 3: seis ratos foram tratados com L- NAME e tansulosina (1mg/kg); Grupo 4: sete ratos foram tratados com L- NAME e tadalafila (5mg/kg); Grupo 5: seis ratos foram tratados com L- NAME, tadalafila e tansulosina. Após trinta dias de tratamento, os animais foram submetidos a estudo urodinâmico. As seguintes variáveis urodinâmicas foram avaliadas. Na fase de enchimento: frequência de contrações não-miccionais (hiperatividade detrusora), limiar de volume (LV), limiar de pressão (LP) e na fase miccional: pressão de pico (PP), frequência dos ciclos de micção por minuto (FM), pressão basal (PB) e volume residual. No estudo clínico, os pacientes foram distribuídos em dois grupos: Grupo 1 (20 pacientes) receberam dose diária de tansulosina 0,4mg e placebo e Grupo 2 (20 pacientes) receberam tansulosina 0,4mg e tadalafila 5mg, durante 30 dias. Foram avaliados com aplicação do International Prostate Score Symptom (IPSS) e com estudo urodinâmico antes e após o tratamento. **Resultado:** No estudo experimental, verificou-se que os animais do grupo 2 apresentaram aumento significativo das contrações não-miccionais do detrusor ($p < 0,05$), na frequência de micção ($p < 0,05$) e no volume residual ($p < 0,01$), quando comparados ao grupo 1. Os animais do grupo 3 apresentaram redução significativa das contrações não miccionais, quando comparado ao grupo 2. Os animais do grupo 4 apresentaram redução significativa da frequência de ciclos miccionais ($p < 0,05$) e do volume residual ($p < 0,05$), quando comparado ao grupo 2. Os animais do grupo 5 apresentaram redução significativa das contrações não-miccionais ($p < 0,05$), da frequência de ciclos miccionais ($p < 0,05$) e do volume residual ($p < 0,01$), quando comparado ao grupo 2. No estudo clínico, observou-se significativa melhora do IPSS e da qualidade de vida quando comparado com o Grupo 1 e da pressão detrusora no fluxo máximo no Grupo 1 quando comparado ao início do tratamento ($p < 0,001$). Houve melhora significativa das hiperatividades detrusoras e do fluxo máximo nos Grupos 1 e 2 quando comparado ao início do tratamento, porém não houve diferença quando feito comparação entre os grupos após o tratamento. Não foi observado nenhum efeito colateral importante **Conclusão:** a terapia combinada diária foi bem tolerada com pequena incidência de efeitos colaterais. Mostrou -se, tanto no estudo clínico quanto no experimental, melhor que o uso isolado de tansulosina para o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior. Palavras-chave: Inibidores de Fosfodiesterase, Antagonistas Adrenérgicos Alfa, Hiperplasia Prostática

ABSTRACT

Effect of Association of tadalafil with tamsulosin on lower urinary tract of rats and humans. Rommel Prata Regadas. Post-Graduation Program (Stricto Sensu) in Medical and Surgical Sciences. Federal University Ceara of Ceará. Supervisor: Doutor Lúcio Flávio Gonzaga-Silva and Ricardo Reges Maia. Fortaleza, 2012

Recently, it has been observed an association between BPH and ED. It was reported that patients with ED treated with inhibitory phosphodiesterase type 5 (IPDE5) improves erection and LUTS. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms (LUTS) is not completely known, so it is necessary that clinical and experimental studies are made to clarify the mechanisms involved in its origin. However, despite the knowledge that there is improvement in LUTS, it is not known whether IPDE5 works during storage, emptying, or both. It is not yet known if the association IPDE5 with alpha blocker is better than its use alone or whether this association is safe. The aim of this study was to evaluate the safety of the combination of tamsulosin with daily tadalafil as well as its effect on lower urinary tract in human and rats by urodynamic study. **Methods:** it was an experimental study using rats with chronic bladder outlet obstruction induced by L-NAME and a randomized clinical trial, double-blind, placebo-controlled study. In the experimental study, the animals were divided into 05 groups. Group 1: six rats were treated without medication; Group 2: six rats were treated with L- NAME (60 mg/Kg/dia); Group 3: six rats were treated with L- NAME and tamsulosin (1mg/kg); Group 4: seven rats were treated with L- NAME and tadalafil (5mg/kg); grupo 5: six rats were treated with L- NAME, tadalafil and Tansulosina. After thirty days of oral treatment, the animals underwent urodynamic study. The urodynamic variables were evaluated. In the filling phase: non-void contractions (NVC), volume threshold (VT), pressure threshold (TP) and in the voiding phase: peak pressure (PP), micturition frequency (FM), basal pressure (PB) and residual volume. In the clinical study, it was performed a randomized clinical trial, double-blind, placebo-controlled study during the period October 2010 to September 2011. All patients had LUTS associated with BPH and were evaluated with International Prostate Symptom Score (I-PSS) and urodynamic study at baseline and 30 days after treatment. Patients were separated into two groups: Group 1 (20 patients) - daily tadalafil 5mg and placebo and Group 2 (20 patients) tamsulosin 0.4 mg and tamsulosin 0.4 mg. **Results:** it was found that the animals in group 2 showed a significant increase in the frequency of detrusor contraction ($p < 0.05$), frequency micturition cycles ($p < 0.05$) and residual volume ($p < 0.01$) when compared to group 1. Animals in group 3 showed a significant reduction of non-voiding contractions, when compared to group 2. The group 4 animals showed significant reduction in frequency of micturition cycles ($p < 0.05$) and residual volume ($p < 0.05$) compared to group 2. Animals in group 5 showed a significant reduction in non-voiding contractions ($p < 0.05$), frequency of micturition cycles ($p < 0.05$) and residual volume ($p < 0.01$) compared to group 2. In the clinical study, the age of patients ($p=0.19$) and the average volume of the prostate ($P=0.28$) were similar. The association of tamsulosin with tadalafil 5mg was more effective in improving the total score of the I-PSS and voiding sub-score. But comparing the groups there is no difference between the storage sub-score, Quality of Life, maximum flow and detrusor pressure at maximum flow. There were no major side effect **Conclusion:** The combination of tamsulosin and tadalafil daily is safe and better than the isolated use of tamsulosin to treat patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and rats with chronic bladder outlet obstruction. Key Words: inhibitory phosphodiesterase type 5 (IPDE5); Adrenergic alpha-Antagonists lower urinary tract symptoms

LISTA DE ABREVIATURAS

NANC	Não-adrenérgico não-colinérgico
ANOVA	Análise de Variância
DE	Disfunção Erétil
FCD	Frequência de contrações do detrusor
FM	Frequência de micção
GMP	guanosina monofosfato
GMPC	Guanosina monofosfato cíclico
GTP	Guanosina trifosfato
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IIEF-5	Índice Internacional de Disfunção Erétil
IPSS	Escores Internacionais de Sintomas Prostáticos
L-NAME	N-nitro-L-arginina metil éster
LP	Limiar de pressão
LV	Limiar de volume
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
NO _x	Níveis de nitrito/nitrato
OBP	Obstrução benigna da próstata
PB	Pressão basal
PDE5	fosfodiesterase tipo 5
Pdet Qmax	Pressão Detrusora no Fluxo Máximo
PP	Pressão de pico
PSA	Antígeno Prostático Específico
QoL	Qualidade de Vida
Qomax	Fluxo Máximo
RTU	Ressecção Transuretral
STUI	Sintomas do Trato Urinário Inferior
Vres	Volume residual
HD	Hiperatividade Detrusora

LISTA DE FIGURAS

1.	Resposta vesical a obstrução.....	15
2.	Cateter inserido na cúpula vesical.....	26
3.	Posição do rato antes de iniciar experimento.....	27
4.	Hiperatividade detrusora por grupos	31
5.	Limiar de volume por grupos.....	32
6.	Limiar de pressão por grupos.....	32
7.	Pico de pressão por grupos.....	33
8.	Frequência dos ciclos miccionais por grupos.....	34
9.	Pressão basal entre os grupos.....	34
10.	Volume residual entre os grupos.....	35
11.	Urodinâmica em rato do grupo controle.....	35
12.	Urodinâmica em rato do grupo L-NAME.....	36
13.	Urodinâmica em rato do grupo L-NAME + tadalafila.....	36
14.	Urodinâmica em rato do grupo L-NAME + tadalafila.....	37
15.	Urodinâmica em rato do grupo L-NAME + tadalafila + tansulosina	37
16.	A associação de tansulosina com tadalafila X IPSS.....	40
17.	A associação de tadalafila diária com tansulosina X hiperatividade do detrusor.....	41
18.	A associação de tadalafila diária com tansulosina X pressão detrusora	42

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Definição.....	14
1.2	Incidência e Epidemiologia.....	14
1.3	Etiologia.....	14
1.4	Fisiopatologia.....	14
1.5	Diagnóstico.....	15
1.6	Avaliação da Severidade dos Sintomas.....	16
1.7	Exames Complementares.....	16
1.8	Tratamento.....	17
1.8.1	Tratamento Cirúrgico.....	17
1.8.2	Observação.....	18
1.8.3	Tratamento Clínico.....	18
1.9	Papel do Óxido Nítrico no Tratamento da HPB.....	19
2	OBJETIVO.....	24
3	MÉTODO.....	25
3.1	Estudo Experimental in Vivo.....	25
3.1.1	Material e Método.....	25
3.1.2	Drogas.....	25
3.1.3	Estudo Urodinâmico.....	25
3.1.4	Protocolo experimental.....	27

3.2	Estudo clinico.....	28
3.2.1	Local do Estudo.....	28
3.2.2	Seleção dos Participantes do Estudo.....	28
3.2.3	Critério de Exclusão.....	28
3.2.4	Medidas de Eficácia e Segurança.....	29
3.2.5	Delineamento do Estudo.....	29
3.2.6	Estudo Urodinâmico.....	29
3.2.7	Análise Estatística.....	30
4	RESULTADOS.....	31
4.1	Estudo Experimental.....	31
4.2	Estudo Clínico.....	38
5	DISCUSSÃO.....	43
6	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS.....	50
	APÊNDICES A.....	55
	APÊNDICES B.....	56
	APÊNDICES C.....	62
	ANEXO A.....	65
	ANEXO B.....	66
	ANEXO C.....	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição

A Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) é definida histologicamente como uma doença caracterizada por um aumento no número de células epiteliais e estromais, começando na área periuretral da próstata (AUA Practice Guidelines Committee, 2003).

1.2 Incidência e Epidemiologia

A HPB é o tumor benigno mais comum nos homens e sua incidência está relacionada com a idade. A prevalência de HPB histológico em estudos de necropsia eleva-se de 20% em homens de 41 a 50 anos para 50% em homens de 51 a 60 anos e para mais de 90% em homens acima de 80 anos (PRESTI JR et al., 2010). Os sintomas de obstrução prostática também estão relacionados com a idade. Aos 55 anos, cerca de 25% dos homens relata sintomas miccionais. Aos 75 anos, cerca de 50% dos homens queixa-se de redução na força e no calibre do jato urinário (PRESTI JR *et al.*, 2010).

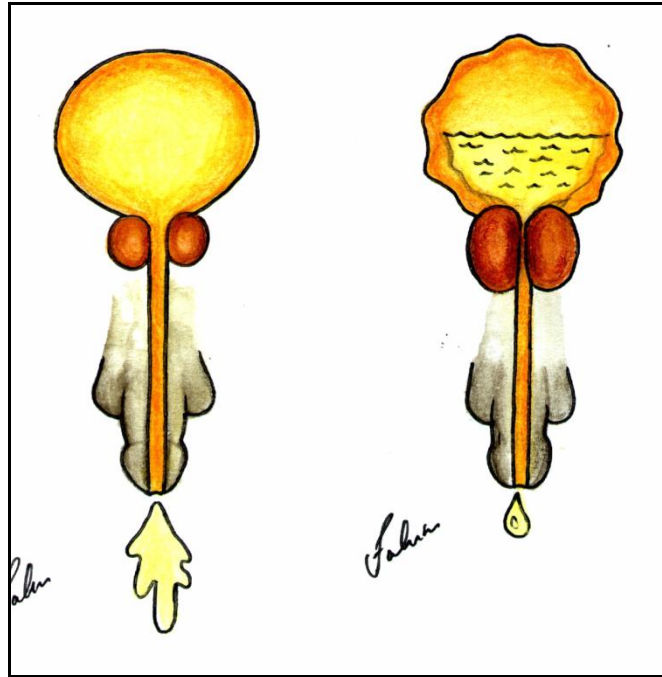
1.3 Etiologia

A etiologia é multifatorial e muitos fatores ainda não estão esclarecidos. O aumento no número de células pode ser devido a proliferação epitelial ou estromal ou por prejuízo na morte celular programada, causando acúmulo celular (ROEHRBORN; McCONNELL, 2007). Andrógenos, estrógenos, fatores de crescimento e neurotransmissores podem ter papel, isoladamente ou em combinação, na etiologia do processo da Hiperplasia Prostática Benigna (ROEHRBORN; McCONNELL, 2007). Os dois únicos fatores de risco bem estabelecido para a ocorrência de HPB são a idade e os andrógenos (ISAACS; COFFEY, 1989).

1.4 Fisiopatologia

Os sintomas da HPB podem estar relacionados com o componente obstrutivo da próstata ou com a resposta secundária da bexiga à obstrução de saída. O componente obstrutivo subdivide-se em obstrução mecânica (advêm da intrusão da próstata na luz uretral e no colo vesical, elevando a resistência de saída vesical) e dinâmica (obstrução secundária a estimulação dos receptores alfa do estroma prostático, colo vesical e da uretra prostática). A

resposta secundária da bexiga a obstrução de saída é a hipertrofia e hiperplasia do músculo detrusor, bem como a deposição de colágeno, que originam queixas miccionais de armazenamento (PRESTI JR et al., 2010).



Fonte: SBU / 2005 – campanha Nacional de Combate ao Câncer de Próstata

Figura 1: ilustração mostrando uma bexiga normal a direita e uma bexiga com paredes espessadas, com volume residual aumentado e jato diminuído, secundário a obstrução causada pela HPB a esquerda

1.5 Diagnóstico

Os sintomas do trato urinário inferior (STUI) não são específicos da HPB. Pacientes idosos com uma variedade de afecções podem exibir sintomas similares. A abordagem inclui a história clínica, com a aplicação de questionários validados como o IPSS (International Prostate Symptom Score), e o exame físico completo. O exame digital da próstata é imprescindível para estimar o volume prostático e para afastar a possibilidade de neoplasia (AVERBECK; ALMEIDA; RHODEN, 2009).

1.6 Avaliação da Severidade dos Sintomas

O índice de sintomas da Associação Americana de Urologia (AUA), também conhecido como International Prostate Symptom Score (IPSS – anexo A) é um questionário auto-administrado, validado para várias línguas e culturas. Tem sido útil em várias pesquisas clínicas. É composto de 07 (sete) itens, cada um variando de 0 a 5 pontos. Com um total de 35 pontos, os sintomas dos pacientes são classificados em leves (0 – 7), moderados (8 – 19) e graves (20-35). É utilizado em vários estudos epidemiológicos e em estudos que avaliam tratamento. Fatores sócio-econômicos não influenciam as respostas dos questionários (ROEHRBORN; McCONNELL, 2007).

1.7 Exames Complementares

O PSA total deve ser dosado em pacientes com expectativa de vida maior que dez anos ou quando a identificação do câncer de próstata altere o tratamento (CAVALCANTE et al., 2006).

A dosagem de creatinina, o sumário de urina e a urofluxometria devem ser realizados em todos os pacientes. São exames opcionais (não são necessários para o diagnóstico ou para a avaliação inicial, porém podem ser úteis no processo de tomada de decisão) o estudo fluxo-pressão, a uretrrocistoscopia, os exames de imagem do trato urinário e os diários miccionais. (DE LA ROSETTE; ALIVIZATOS; MADERSBACHER, 2006).

O exame urodinâmico é o único que pode diferenciar a obstrução do colo vesical da hipocontratilidade do detrusor e deve ser realizado antes do procedimento cirúrgico, após fracasso cirúrgico e recidivas, em pacientes com alteração de fluxo urinário (volume urinado <150mL em medidas repetidas de urofluxometria, Qmax da urofluxometria livre <15mL/s), infecção do trato urinário de repetição, STUI em homens >80 anos, volume urinário residual após micção maior que 300 mL, suspeita de disfunção vesical neurogênica, após cirurgia pélvica radical, (DE LA ROSETTE; ALIVIZATOS; MADERSBACHER, 2006).

1.8 Tratamento

1.8.1 Tratamento Cirúrgico

São indicações absolutas de tratamento cirúrgico da HPB a presença de insuficiência renal, retenção urinária aguda, hematúria recorrente, litíase vesical, infecções recorrentes ou de sintomatologia grave. A Ressecção Transuretral da próstata (RTUp) é o tratamento cirúrgico padrão ouro, com a qual os resultados de técnicas minimamente invasivas devem ser comparados. A prostatectomia aberta (supra ou retropúbica) deve ser priorizada na presença de próstatas muito volumosas e em pacientes com co-morbidades que contra-indiquem a RTU de Próstata (DE LA ROSETTE; ALIVIZATOS; MADERSBACHER, 2006).

1.8.2 Observação

Deve ser recomendado para pacientes com sintomas leves ou nos que apresentam sintomas moderados/graves com impacto mínimo ou nenhum sobre a qualidade de vida. Para otimização desta opção de tratamento, recomenda-se reavaliação, educação, monitorização periódica e modificações do estilo de vida (DE LA ROSETTE; ALIVIZATOS; MADERSBACHER, 2006; ZAMBON, 2011).

1.8.3 Tratamento Clínico

Em 1990, nos Estados Unidos da América (EUA), a RTU de Próstata foi o segundo procedimento cirúrgico que mais gerou gastos de saúde, só perdendo para catarata. Atualmente, o tratamento clínico é considerado como primeira opção, naqueles pacientes sem indicação absoluta de tratamento cirúrgico. Com isso, o número de RTUs realizadas nos EUA reduziu 55%. Esta redução foi observada em todo o mundo (ROEHRBORN; McCONNELL, 2007).

O entusiasmo da terapia clínica tem sido aceito em parte pelas limitações da prostatectomia, a qual inclui a morbidade do procedimento cirúrgico, falha em alcançar resultados consistentes, necessidade de re-tratamento e a eficácia das medicações utilizadas. As drogas mais investigadas para tratamento da HPB incluem os bloqueadores α -

adrenérgicos, os inibidores da 5 α -redutase, inibidores das aromatases e extratos de plantas (ROEHRBORN; McCONNELL, 2007).

Todos os α - bloqueadores adrenérgicos mostraram-se eficazes no alívio de sintomas do trato urinário provocados pelo aumento prostático benigno. Melhoram o IPSS em até 40% e o aumentam o fluxo urinário em 25%. A Tamsulosina é o bloqueador α -adrenérgico mais uro-seletivo. Devido a isto, causa menos efeitos cardiovasculares (ROEHRBORN *et al.*, 2008).

A Finasterida e a Dutasterida são os inibidores da 5 α -redutase (5AR) disponíveis. Ambos bloqueiam a conversão intraprostática de testosterona em dihidrotestosterona. Com isso, reduzem o tamanho prostático e aumentam o fluxo urinário, aliviando os sintomas do trato urinário inferior dentro de 6 – 9 meses de terapia (ROSETTE; ALIVIZATOS; MADERSBACHER, 2006).

A terapia combinada é o tratamento mais efetivo com relação à redução do risco de progressão da HPB e da melhora dos sintomas. Tem como objetivo atuar no componente estático e no componente dinâmico (ROEHRBORN *et al.*, 2010).

O estudo CombAT, multicêntrico, randomizado e duplo-cego, avaliou o uso de Dutasterida associada à tamsulosina, comparando com o uso isolado de cada uma. Outro importante estudo de 2003 (MTOPS) avaliou o uso de finasterida associada com Doxazosina por quatro anos, também comparando com a monoterapia. O CombAT concluiu que a associação das drogas foi melhor do que as duas monoterapias ao final de um ano, enquanto o MTOPS demonstrou que a terapia combinada foi melhor que a monoterapia com inibidor da 5 α -redutase, mas não foi superior do que a monoterapia com α -bloqueador. Esta diferença, entretanto, é reflexo da discrepância entre as populações avaliadas em cada estudo. Enquanto no MTOPS o volume médio da próstata foi de 36,3cc e o PSA médio foi de 2,4ng/mL, no CombAT esses valores foram respectivamente de 55 cc e 4 ng/mL. Em resumo, o estudo CombAT reforça os resultados do MTOPS, mostrando benefício da terapia combinada em homens com próstatas volumosas ao ultrassom (US) e STUI moderado a grave (KAPLAN *et al.*, 2008; ROEHRBORN *et al.*, 2008; ROEHRBORN *et al.*, 2010).

1.9 Papel do Óxido Nítrico no Tratamento da HPB

O Óxido Nítrico (NO) tem sido implicado como neurotransmissor em vários sítios do sistema nervoso de mamíferos, incluindo as sinapses periféricas do trato urogenital em homens (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991). Estudos têm demonstrado a presença da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) no urotélio e musculatura detrusora em diferentes espécies animais (GILLESPIE; MARKERINK; VENTE, 2004).

Embora as alterações decorrentes da deficiência crônica de NO tenham sido bem documentadas nas doenças cardiovasculares, apenas recentemente iniciaram-se pesquisas para avaliar o papel da deficiência de Óxido Nítrico no trato urinário (ZATZ; BAYLIS, 1998).

Dois estudos avaliaram os efeitos da deficiência crônica do Óxido Nítrico no trato urinário inferior. Um deles avaliou *in vitro* a interação dos receptores muscarínicos, receptores adrenérgicos e a deficiência crônica de NO no trato urinário inferior de ratos e o outro realizou avaliação funcional com estudo urodinâmico. Nestes estudos foi demonstrado que o NO parece ser o principal responsável pelo efeito inibitório não adrenérgico e não colinérgico (NANC) do trato urinário inferior e está relacionado com o surgimento de hiperatividade do detrusor (MÔNICA *et al.*, 2008; REGES, 2009).

Sabe-se que o NO que atua no detrusor deriva principalmente da enzima óxido nítrico sintase (NOS). Ambas as enzimas, NOS constitutiva (NOS neuronal e NOS endotelial) e NOS induzível podem ser demonstradas no trato urinário inferior de animais e humanos. A ativação da enzima NOS converte o aminoácido L-argina em L-citrulina liberando uma molécula de NO. O NO por sua vez, atuando como segundo mensageiro, ativa a enzima guanilato ciclase, fazendo a conversão da guanosina trifosfato (GTP) em GMPc, resultando em relaxamento da musculatura lisa (DOKITA *et al.*, 1994; EHREN; ADOLFSSON; WIKLUND, 1994).

O GMPc é degradado pela enzima fosfodiesterase para sua forma inativa de guanosina monofosfato (GMP). A concentração de GMPc no músculo liso resulta do balanço entre a intensidade do estímulo do NO e da degradação do GMPc feito pela fosfodiesterase. Portanto, especula-se que, se o NO tem ação de relaxamento do detrusor, seria esperado que as drogas que atuam aumentando a concentração intracelular de GMPc também promoveriam relaxamento de detrusor, como por exemplo, os inibidores da fosfodiesterases (REGES, 2009).

Os inibidores da 5-fosfodiesterase (5PDE), sildenafil, tadalafila e vardenafila são utilizados como primeira opção no tratamento clínico da Disfunção Erétil, com eficácia e segurança já comprovada em humanos (REGES, 2009).

STUI estão associados com piora da Qualidade de Vida dos pacientes e geram custos substanciais para a sociedade (ENGSTRON *et al.*, 2005; HU *et al.*, 2003). Sabe-se que a prevalência e a severidade dos STUI aumentam com a idade (ROSEN *et al.*, 2003). Devido ser freqüente a apresentação associada de HBP e Disfunção Erétil (DE), há significativo interesse no potencial de inibidores de PDE5 como tratamentos para STUI (McVARY *et al.*, 2007).

Sairam *et al.* (2002) avaliaram se o tratamento com sildenafil influenciava STUI em pacientes com DE. Os pacientes preencheram os questionários do Índice Internacional de Disfunção Erétil (IIEF-5) e do Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) no início do tratamento e na revisão com um e com três meses. O IPSS e qualidade de vida (QoL) melhoraram após o tratamento com sildenafil. O estudo foi limitado por ter sido aberto e não controlado. Foi, contudo, o primeiro a demonstrar um benefício clínico do IPDE-5 no tratamento do STUI.

Ying, Yao e Jiang (2004) confirmaram o efeito positivo dos IPDE- 5 nos sintomas do trato urinário inferior (STUI). Reportaram o efeito positivo do sildenafil 50mg sobre STUI/HPB, em pacientes em tratamento para DE. Houve melhora estatisticamente significante tanto no IPSS e IIEF-5. O estudo também foi limitado por ter sido aberto e não controlado. Outras limitações do estudo foram o tamanho da casuística e a falta de parâmetros objetivos na avaliação dos pacientes.

Em estudo similar, Mulhall *et al.* (2006) avaliaram o impacto da sildenafil oral (100mg sob demanda) em quarenta e oito (48) pacientes com DE e STUI moderado. Foram incluídos pacientes com IPSS maior que 10, que responderam os questionários após três meses de tratamento. Demonstraram o efeito positivo da sildenafil em homens com STUI leve a moderado. O estudo também foi aberto, não controlado e com pequena amostra. Nenhum parâmetro objetivo foi avaliado.

McVary *et al.* (2007) reportaram o primeiro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e placebo controlado, envolvendo 369 pacientes com STUI e DE, que utilizaram sildenafil por 12 semanas. Como modo de avaliação, foi utilizado o IIEF-5, IPSS, QoL e o fluxo máximo. Foi observado significativa melhora no IIEF, IPSS, QoL. Observou-se aumento insignificante no Qmax. Concluíram que o uso diário de sildenafil pode melhorar STUI.

Em outro estudo duplo cego, multicêntrico, randomizado, placebo controlado, McVary *et al.* (2007) avaliaram a eficácia e a segurança do uso diário da tadalafila para pacientes com STUI secundário a HPB. O estudo envolveu 281 pacientes que utilizaram tadalafila 5mg

diários por quatro semanas. Após este período, a dose foi aumentada para 20mg e os pacientes foram divididos em dois grupos (tadalafila e placebo). Observou-se melhora significativa no IPSS, na QoL e IIEF. Houve melhora, porém sem significância estatística na urofluxometria. Os autores concluíram que a tadalafila uma vez ao dia foi bem tolerada e ocasionou melhora estatisticamente significativa nos sintomas do trato urinário inferior em pacientes com HPB e com Disfunção Erétil.

Stief, Porst e Neuser (2008), em um estudo duplo cego, multicêntrico, randomizado, placebo controlado investigaram o efeito do uso diário da vardenafila em STUI / HPB em pacientes com ou sem DE. Um total de 222 pacientes com STUI / HPB com IPSS maior ou igual a 12 foram randomizado para receber Vardenafila 10 mg ou Placebo, duas vezes ao dia. O IPSS, QoL, Q max, V res (volume residual), IIEF 5 (se DE) foram avaliados. Foi observado melhora significativa no IPSS (sintomas irritativos e obstrutivos), QoL, e IIEF no grupo vardenafila. Em relação ao Q max, ao volume residual (Vres), não houve melhora.

Roehrborn *et al.* (2008) avaliaram o efeito da tadalafila em STUI / HPB em pacientes com ou sem DE. Depois de 04 semanas recebendo placebo, 1058 homens com HPB/STUI foram randomizados para receber, por 12 semanas, tratamento diário com placebo ou tadalafil (2.5, 5, 10 ou 20mg). Avaliou-se o IPSS, Q max, V res, IIEF 5 (se DE). Houve significativa melhora no IPSS em todos os grupos, quando comparados ao placebo. Em relação ao Q Max, não houve melhora em nenhum dos grupos. Os autores concluíram, entretanto, que o uso diário de tadalafila 5mg é melhor, se considerado o risco benefício.

Portanto, estudos utilizando tadalafila diário e outros inibidores de PDE5 para BPH/STUI demonstraram melhorias significantes em STUI, quando comparados ao placebo, ao se avaliar escores de sintomas (WANG, 2010). Contudo, em contraste com as terapias aprovadas atualmente, essas melhorias não foram associadas com aumentos significantes em Fluxo Urinário Máximo. Estudos em animais têm sugerido que a combinação de inibidores da PDE5 e alfa-bloqueadores pode ser uma efetiva e bem tolerada opção de tratamento para HPB/STUI (KAPLAN; GONZALEZ; TE, 2007; BECHARA *et al.*, 2008; WANG, 2010).

Kaplan, Gonzalez e Te (2007), em um estudo piloto, avaliaram a eficácia e a segurança do uso diário da Alfuzosina 10mg e Sildenafil 25mg e da combinação destes em pacientes com STUI / HPB e DE. Observaram que a melhora no IPSS e IIEF foi significativa com os três grupos em tratamento, porém foi maior no grupo da terapia combinada das drogas. Todos os três tratamentos foram bem tolerados. Os autores concluíram que a combinação da alfuzosin e sildenafil é segura e mais efetiva que a monoterapia para melhorar tanto os sintomas miccionais quanto a Disfunção Erétil.

Bechara *et al.* (2008), em estudo duplo cego e randomizado, avaliaram a eficácia e a segurança do uso diário de tansulosina 0,4mg isolada e da tansulosina 0,4mg associada a tadalafila 20mg em pacientes com STUI / HPB. Trinta (30) pacientes foram randomizados para receber as medicações por 45 dias. Observaram melhora significativa no IPSS, QoL para ambos os grupos em tratamento, sendo maior para o grupo no qual houve combinação das drogas. Similarmente, houve melhora em ambos os grupos no Qmax e no Vres, quando comparados com o início do tratamento, mas sem diferença estatística entre os grupos. Observou-se, também, melhora no IIEF com a terapia combinada, mas não com a Tansulosina isolada. Concluíram que a terapia combinada (tansulosina e tadalafila) foi mais efetiva que a terapia isolada (tansulosina isolada) no tratamento de STUI / HPB e DE.

Oger *et al.* (2010) avaliaram *in vitro* o efeito da combinação da Alfuzosina com a tadalafila no músculo detrusor e na musculatura lisa da próstata. Utilizando fitas com fragmentos vesicais e prostáticos de pacientes submetidos a cistoprostectomia radical, em banhos de órgãos isolados, concluíram que a combinação exerce efeito aditivo na inibição do tônus adrenérgico da musculatura lisa prostática e nas contrações detrusora induzidas por campo elétrico.

Lee *et al.* (2011) avaliaram recentemente a segurança da associação da tadalafila 5mg diária com alfabloqueador, em pacientes com Disfunção Erétil que recebiam tratamento concomitante para HPB. Avaliaram também se este tratamento conjunto traria algum benefício aos sintomas miccionais. Concluíram que a terapia combinada é segura e melhora significativamente o IPSS e IIEF-5. Os autores não mostraram alterar significativamente o Qmax e volume residual no grupo em estudo, embora quando se analisou apenas os pacientes com $Q_{max} < 10 \text{ mL/s}$, houve melhora significativa do Qmáx.

Recentemente, Dmochowski *et al* (2010) avaliaram o impacto da administração de tadalafil (20 mg. uma vez diariamente) comparado com o placebo. Avaliaram a Pressão Detrusora no Fluxo Máximo (Pdet Qmax), assim como vários outros parâmetros urodinâmicos em um número grande de homens com BPH-STUI com ou sem obstrução infra-vesical. Concluíram que o tratamento com tadalafil uma vez ao dia melhorou os sintomas urinários secundários a hiperplasia prostática benigna. Não mostraram nenhum impacto negativo na função de bexiga, porém também não mostraram nenhuma melhora da função detrusora. O estudo tinha sido projetado para tentar evidenciar se a melhorias no IPSS secundária a administração de IPDE5 no tratamento de pacientes com HBP-LUTS poderia ser relacionada um prejuízo na função da bexiga.

Assim, existem poucos estudos na literatura que utilizaram avaliação urodinâmica para avaliar o papel dos IPDE5 e da terapia combinada destes com os alfa-bloqueadores no trato urinário inferior. Há dados limitados sobre a fase de enchimento (há melhora das hiperatividades detrusora ?), assim como sobre o estudo fluxo X pressão (fluxo máximo e PD no fluxo máximo).

2 OBJETIVOS

- Avaliar o efeito da associação do inibidor da 5-fosfodiesterase e alfa-bloqueador no trato urinário inferior de ratos, por meio da realização de estudo urodinâmico em animais com obstrução infravesical induzida por deficiência de NO, comparando-o com o uso isolado destas medicações

- Avaliar o efeito da associação do inibidor da 5-fosfodiesterase e alfa-bloqueador no trato urinário inferior de humanos, por meio de avaliação clínica e do estudo urodinâmico, comparando-o com a associação do alfa-bloqueador e o placebo

- Avaliar a segurança e a tolerabilidade do uso diário de inibidor da 5-fosfodiesterase e do uso diário da associação do inibidor da 5-fosfodiesterase e alfa-bloqueador

3 MÉTODO

3.1 Estudo Experimental in Vivo

3.1.1 Material e Método

O protocolo de estudo (número 54 / 11) foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da Universidade Federal do Ceará (ver anexo B). Foram utilizados 31 ratos machos adultos da espécie Wistar com peso variando de 275 a 330g. Os ratos foram distribuídos em cinco grupos:

Grupo 1: seis ratos sem utilizar nenhuma medicação (controle);

Grupo 2: seis ratos foram tratados com L-NAME (n-nitro-L-arginina metil éster);

Grupo 3: seis ratos foram tratados com administração oral de L-NAME e tansulosina;

Grupo 4: sete ratos foram tratados com administração oral de L-NAME e tadalafila;

Grupo 5: seis ratos foram tratados com administração oral de L-NAME, tansulosina e Tadalafila.

Todos os animais foram avaliados com estudo urodinâmico sob anestesia, trinta dias após o tratamento.

3.1.2 Drogas

O L-NAME foi administrado na dose de 60mg/kg/dia durante 30 dias, diluído na água dos animais. A tansulosina (1mg/kg) e a tadalafila (5mg/kg) foram administradas por via orogástrica também durante trinta dias.

3.1.3 Estudo Urodinâmico

Os animais foram previamente anestesiados com injeção intraperitoneal (IP) de uretana (1,2 g/kg).

Foi realizada uma incisão mediana para exposição da bexiga. Um cateter tipo *Butterfly* com agulha metálica de 21 G foi inserido na cúpula vesical e a bexiga foi esvaziada por aspiração da urina (figura 3 e 4). Antes de iniciar o estudo, aguardou-se 30 minutos para obter o equilíbrio do detrusor.

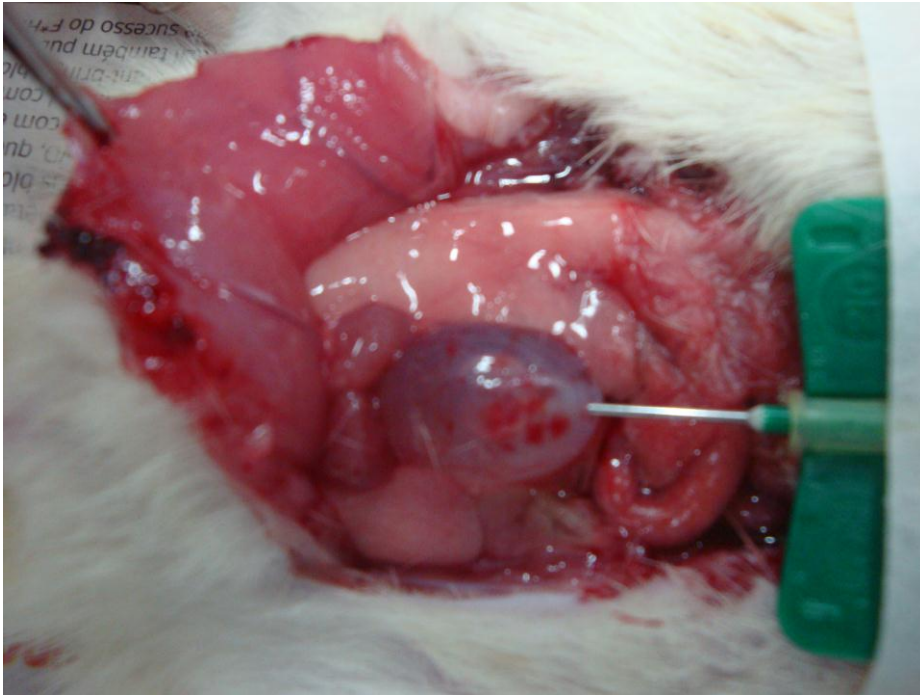


Figura 2: cateter inserido na cúpula vesical

O cateter intravesical foi conectado, via torneira com três vias, ao transdutor de pressão e à bomba de infusão contínua para seringas. O transdutor de pressão, por sua vez, ficou conectado ao amplificador do sinal, que era registrado por um software (Power Lab v.5.0 System, ADInstruments – Colorado Springs, CO, EUA). Após o período de equilíbrio, iniciou-se a infusão contínua (4 ml/h) de solução salina com a bomba de infusão contínua. Durante o experimento, os animais ficaram sob calor de uma lâmpada incandescente de 60 watts com o objetivo de manter o animal aquecido durante o experimento.

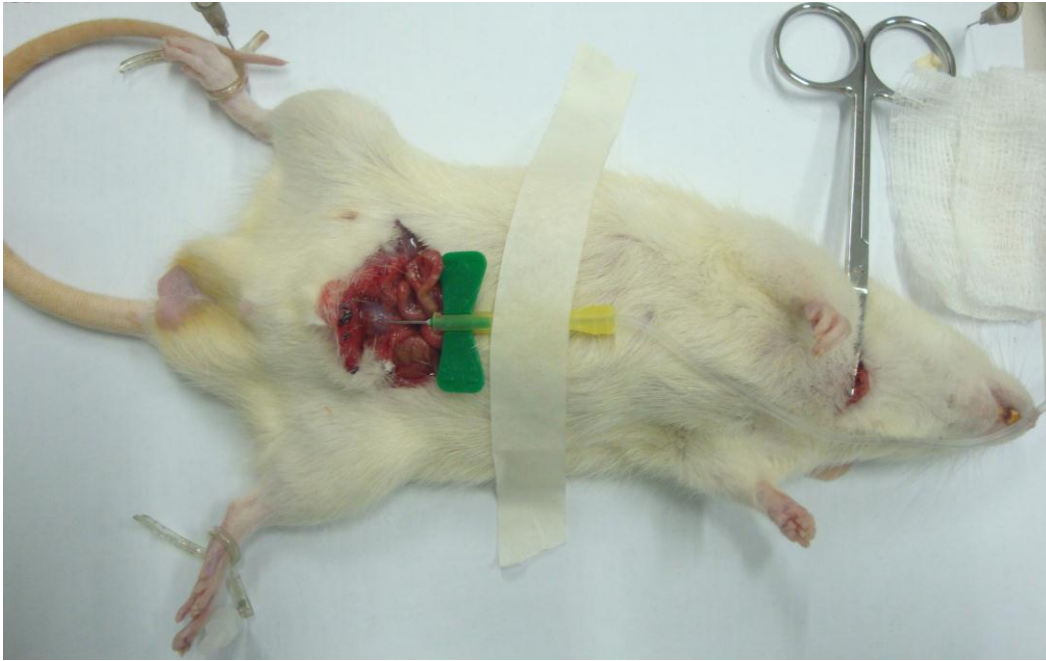


Figura 3: posição do rato antes de iniciar experimento

3.1.4 Protocolo experimental

As seguintes variáveis urodinâmicas foram utilizadas para comparação dos grupos:

- Na fase de enchimento: contrações não-miccionais (hiperatividade detrusora) por minuto, limiar de volume (LV) - volume infundido imediatamente antes da primeira micção, limiar de pressão (LP) – pressão imediatamente antes de iniciar o fluxo da primeira micção (pressão de abertura);

- Na fase miccional: pressão de pico (PP) – nível mais alto de pressão alcançado na micção, frequência dos ciclos de micção por minuto (FM), pressão basal (PB) e volume miccional residual.

Foram considerados contrações não-miccionais, qualquer contração do detrusor, na fase de enchimento, com amplitude maior que 4 mmHg. O LV foi calculado considerando o tempo necessário para primeira micção em minutos $\times 4$ (ml) / 60 (minutos).

3.2 Estudo clínico

Foi realizado um Ensaio Clínico, Duplo-Cego, controlado e randomizado. Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, para receber tratamento clínico por 30 dias com tansulosina e tadalafila ou tansulosina e placebo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídeo (protocolo número 030.04.10) antes de ser iniciado (ver anexo B).

3.2.1 Local do Estudo

Foi realizado no Ambulatório de Urologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, durante o período de outubro de 2010 a setembro de 2011.

3.2.2 Seleção dos Participantes do Estudo

Os pacientes com mais de 40 anos, com história de STUI secundário a HPB, com pelo menos seis semanas de duração e IPSS maior ou igual a 14 foram convidados para participar do estudo. Foram avaliados por meio da anamnese, incluindo a administração do questionário do IPSS (International Prostate Symptoms Score), exame físico, dosagem de PSA, US da próstata e estudo urodinâmico.

3.2.3 Critério de Exclusão

Excluiu-se do estudo pacientes com PSA maior que 10 (aqueles com PSA entre quatro e dez só foram incluídos se tivessem biopsia prostática negativa), com história de uso recente (nos últimos seis meses) de inibidor da 5alfa-redutase, história de prostatectomia radical ou outros procedimentos cirúrgicos pélvicos, com doença neurológica afetando a bexiga, instrumentação recente do trato urinário inferior, retenção urinária, resíduo miccional muito elevado (maior que 200 ml), cálculos na bexiga, estenose de uretra, pacientes com contra-indicação ao uso de inibidores da 5-fosfodiesterase (pacientes que usam nitratos, pacientes com doenças cardiovasculares, hepática ou renal grave).

3.2.4 Medidas de Eficácia e Segurança

Considerou-se como eficácia do tratamento a melhora do IPSS, IPSS-QoL, hiperatividade detrusora (HD), do fluxo máximo (Qmax) e da pressão detrusora no fluxo máximo (PD Qmax). Considerou-se como efeito colateral grave desmaio, hipotensão com repercussão clínica ou abandono do tratamento por não tolerância as medicações.

3.2.5 Delineamento do Estudo

Foi realizado um Estudo Clínico Randomizado e Duplo-Cego. Os pacientes foram aleatoriamente incluídos em um dos dois grupos a receber:

Grupo 1: Tansulosina 0,4 mg + Placebo ao dia por 30 dias

Grupo 2: Tansulosina 0,4 mg + Tadalafila 5mg ao dia por 30 dias

3.2.6 Estudo Urodinâmico

Foi realizada anestesia tópica da uretra, seguida da passagem de duas sondas uretrais 6Fr (pressão vesical) e 8Fr (enchimento) e de balão retal para medir a pressão abdominal. Os transdutores de pressão foram zerados e a velocidade de infusão foi controlada por uma bomba de infusão numa velocidade de 50 ml/min. Durante a fase de enchimento, foi avaliado a presença de hiperatividade detrusora. Durante a fase de esvaziamento, foi avaliado a Pressão Detrusora no Fluxo Máximo(PDQmax) e o Fluxo Máximo (Qmax).

3.3 Análise Estatística

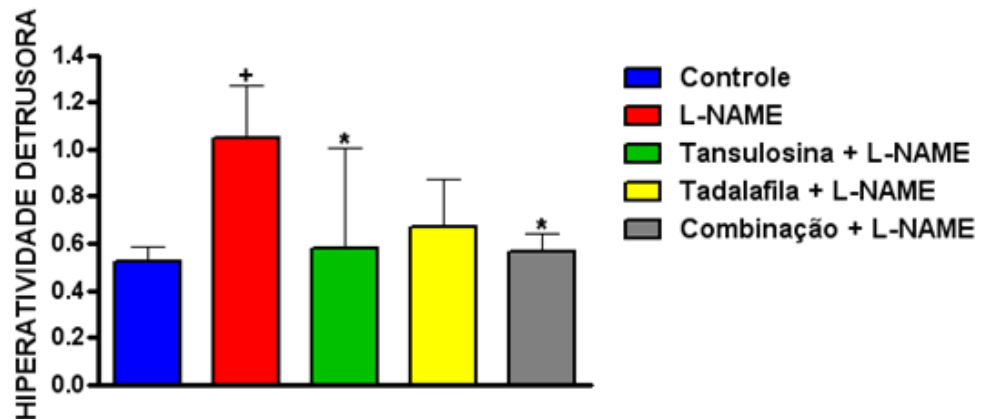
No estudo experimental, as variáveis quantitativas, contínuas e discretas foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Como tal requisito foi observado em todos os casos, então, para a estatística descritiva, a média e o desvio padrão foi calculada, assim como foram empregados testes paramétricos para a análise dos dados. Comparações entre os cinco grupos de tratamento (Controle, L-NAME, Tansulosina, Tadalafina e Combinação) foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os grupos aos pares (ARMITAGE; BERRY, 1994). Em todos os casos, estabeleceu-se o nível de significância em 0,05 (5%), de maneira que foi considerado como estatisticamente significativo um valor P menor que 0,05. O *software* GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

No estudo clínico, as variáveis quantitativas, contínuas e discretas foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Como tal requisito foi observado em todos os casos, então, para a estatística descritiva, a média e o desvio padrão foi calculada. As variáveis paramétricas foram avaliadas pelo teste t de Student não pareadas para comparação intergrupos e pareada para comparação intragrupos, as variáveis não paramétricas foram avaliadas com o teste Mann-Whitney e Wilcoxon, respectivamente. As variáveis qualitativas foram analisadas com teste exato de Fisher. Foi considerado significativo $p < 0,05$. A avaliação estatística foi feita usando o *software* GraphPad Prism versão 5.00 para MacOSX, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com.

4 RESULTADOS

4.1 Estudo Experimental

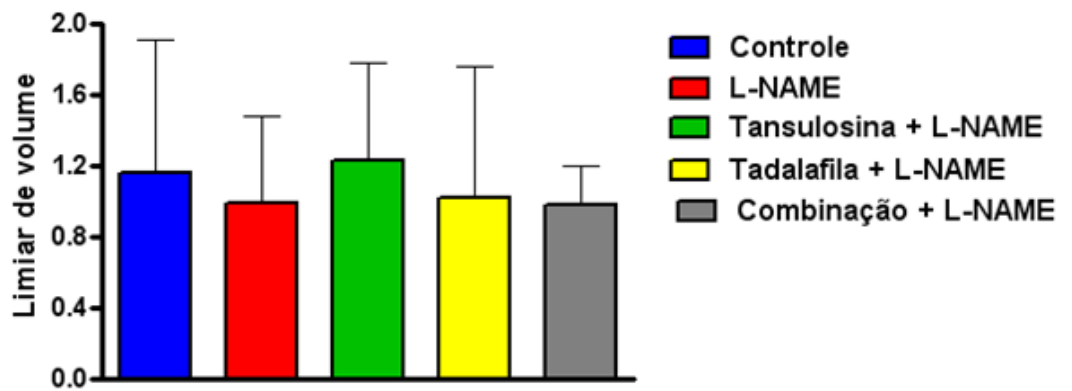
Quando analisada a variável hiperatividade detrusora, foi observado um aumento significativo no grupo L-NAME (+ $p < 0,05$), quando comparado ao grupo controle. Quando foram comparados os animais que ingeriram L-NAME com os demais, foi observado que os dos grupos tansulosina + L-NAME (* $p < 0,05$) e da terapia combinada + L-NAME (* $p < 0,05$) reduziram significativamente as contrações não-miccionais (hiperatividades detrusoras), aproximando-os do grupo controle (figura 4).



ANOVA: $F=4,1264$; $P=0,0101$
 + $P < 0,05$ versus Controle; * $P < 0,05$ versus L-NAME (Teste de Tukey)

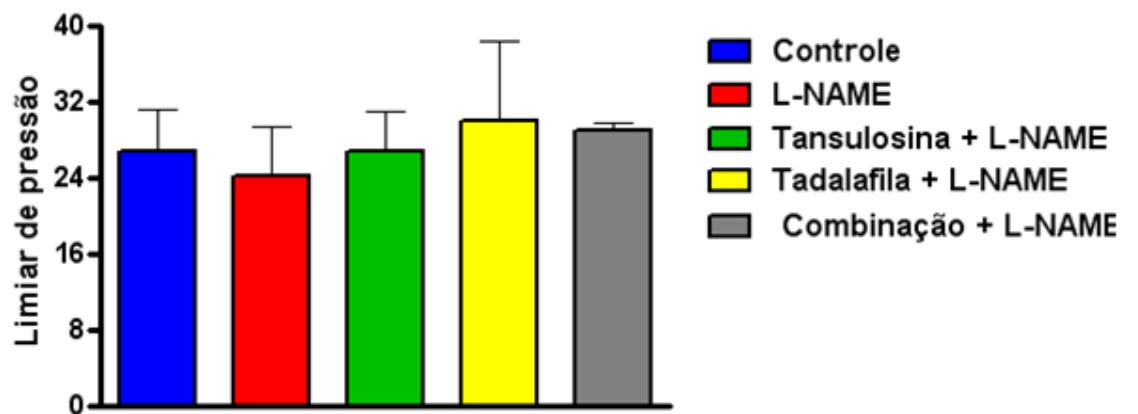
Figura 4: Hiperatividade detrusora

Não houve alteração significativa quando realizadas as comparações intergrupos e analisadas as variáveis limiar de volume, limiar de pressão, pico de pressão e pressão basal (figuras 5, 6,7 e 9).



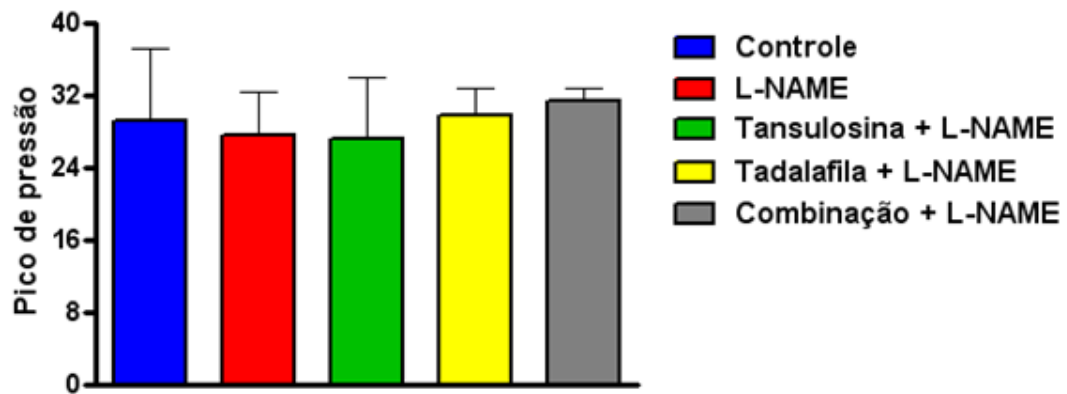
ANOVA: $F=0,2187$; $P=0,9256$

Figura 5: Limiar de Volume



ANOVA: $F=1,1308$; $P=0,3637$

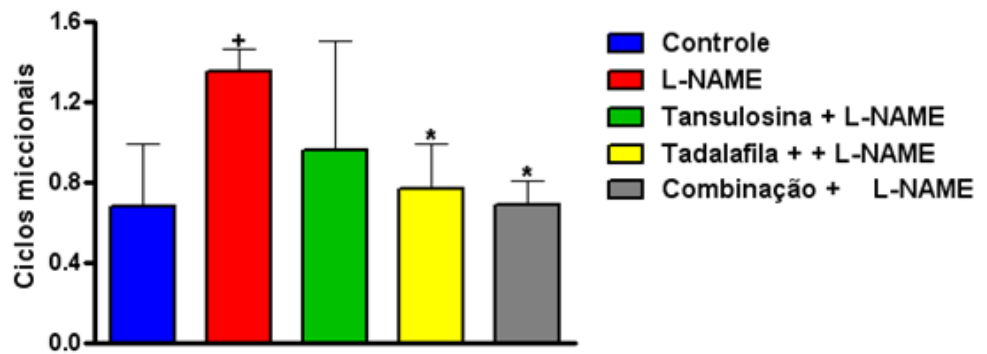
Figura 6: Limiar de Pressão



ANOVA: F=0,5906; P=0,6725

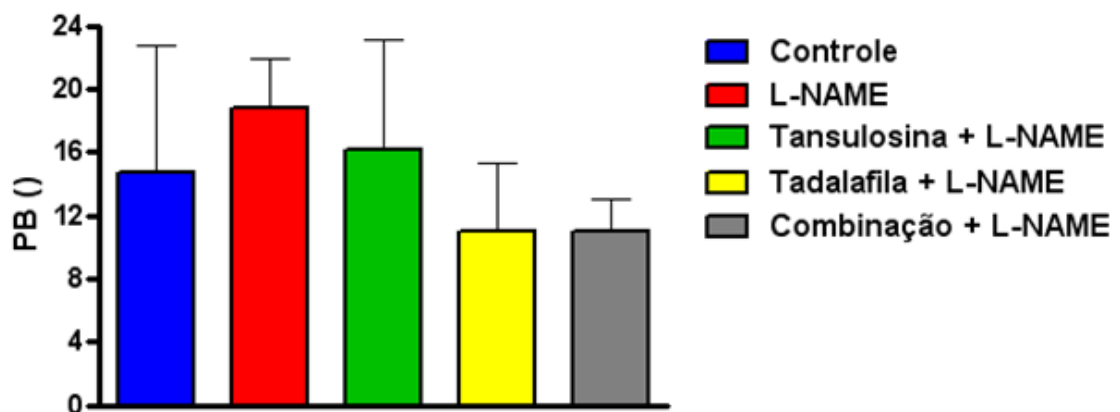
Figura 7: Pico de Pressão

Quando analisada a variável frequência de ciclos miccionais, foi observado um aumento significativo no grupo L-NAME ($+p < 0,05$), quando comparado ao grupo controle. Quando foram comparados os animais que ingeriram L-NAME com os demais, foi observado que os dos grupos tadalafila + L-NAME ($*p < 0,05$) e da terapia combinada + L-NAME ($*p < 0,05$) reduziram significativamente a frequência de ciclos miccionais, aproximando-os do grupo controle (figura 8).



ANOVA: $F=4,1330$; $P=0,0101$
 $+P < 0,05$ versus Controle; $*P < 0,05$ versus L-NAME (Teste de Tukey)

Figura 8: Frequência de ciclos miccionais



ANOVA: $F=2,0723$; $P=0,1135$

Figura 9: Pressão basal

Quando analisada a variável volume residual, foi observado um aumento significativo no volume no grupo L-NAME ($p < 0,01$), quando comparado ao grupo controle. Quando foram comparados os animais que ingeriram L-NAME com os demais, foi observado que os grupos tadalafila + L-NAME ($*p < 0,05$) e terapia combinada + L-NAME ($**p < 0,01$)

reduziram significativamente o volume miccional residual, aproximando-os do grupo controle (figura 10).

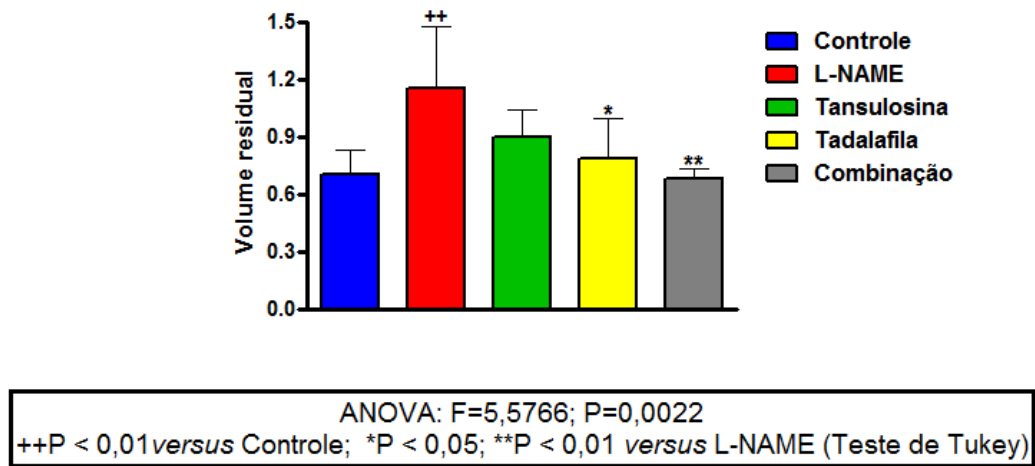


Figura 10: Volume residual

As figuras abaixo ilustram os traçados urodinâmicos obtidos nos cinco grupos, após 30 dias de alimentação.

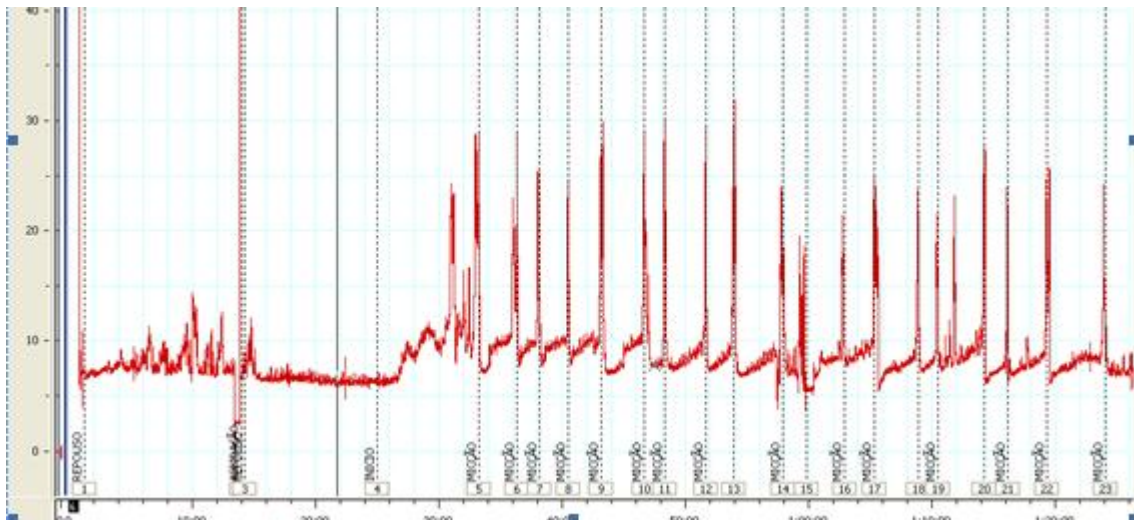


Figura 11: Urodinâmica em ratos do grupo controle

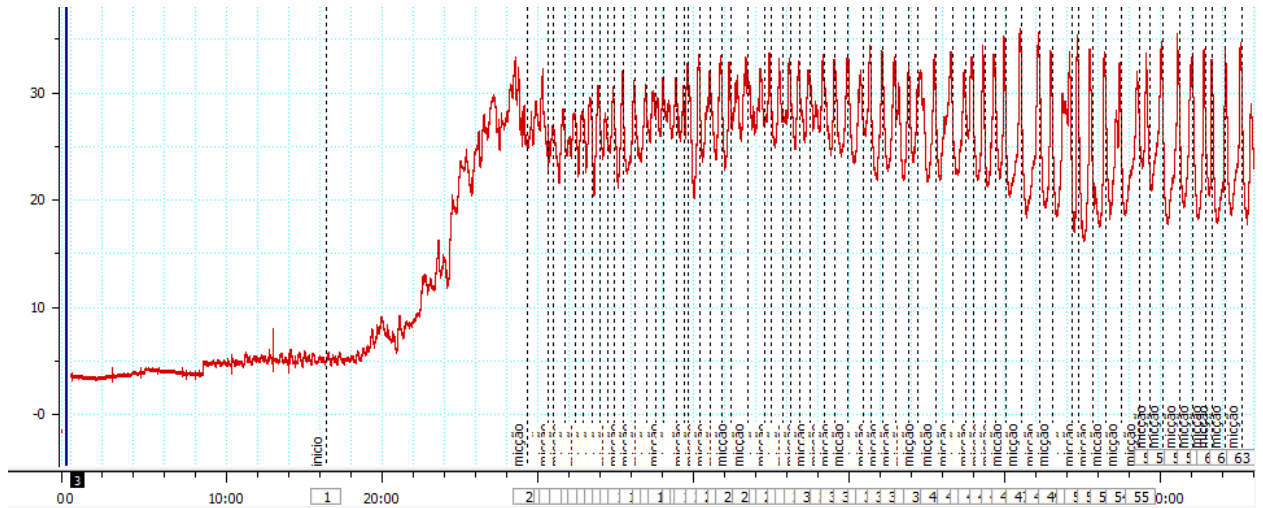


Figura 12: Urodinâmica em ratos do grupo L-NAME

Nos animais que foram tratados apenas com L-NAME, observou-se, na fase de armazenamento, aumento do número de hiperatividades detrusora e, na fase miccional, aumento na frequência de ciclos miccionais, quando comparado ao grupo controle.

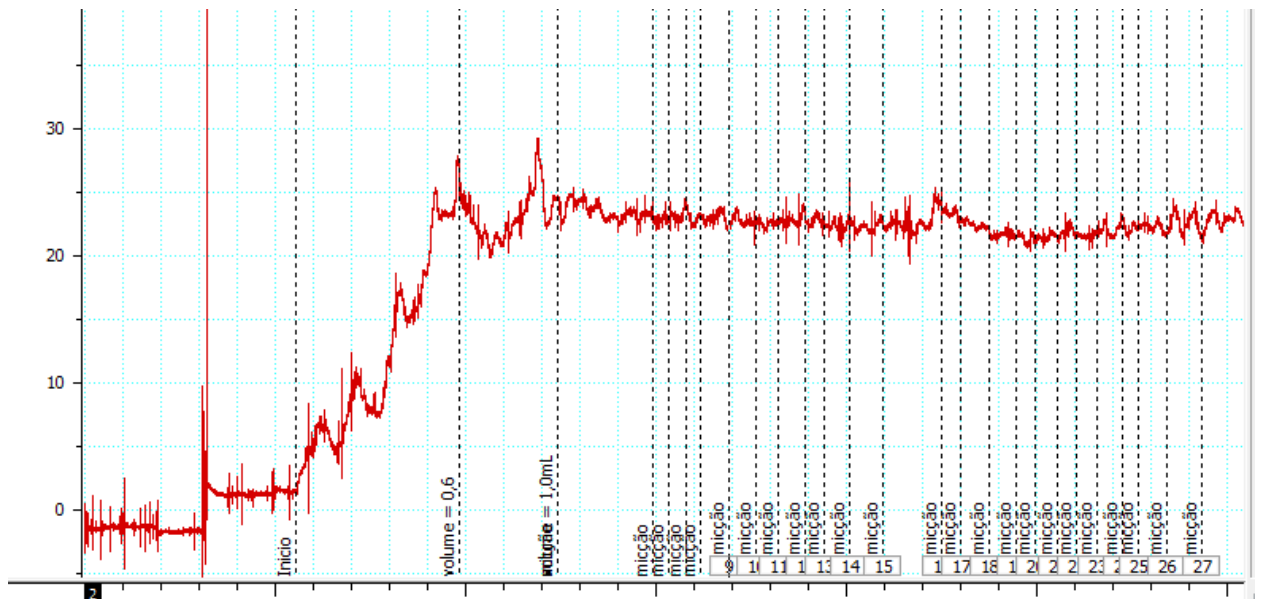


Figura 13: Urodinâmica em ratos do grupo L-NAME + tansulosina

Nos animais que foram tratados com L-NAME e tansulosina, observou-se, na fase de armazenamento, redução do número de hiperatividades do detrusor quando comparado ao animal ingerindo apenas L-NAME. Não houve alteração significativa na fase de esvaziamento.

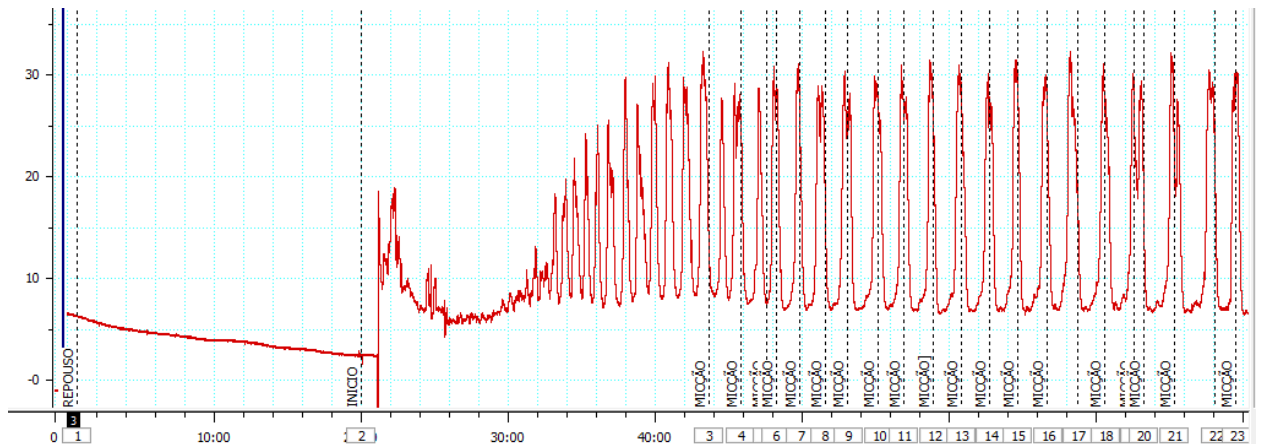


Figura 14: Urodinâmica em ratos do grupo L-NAME + tadalafila,

Nos animais que foram tratados com L-NAME e tadalafila, observou-se, na fase de esvaziamento, redução do número de ciclos miccionais quando comparado ao animal ingerindo apenas L-NAME. Não houve alteração significativa na fase de enchimento.

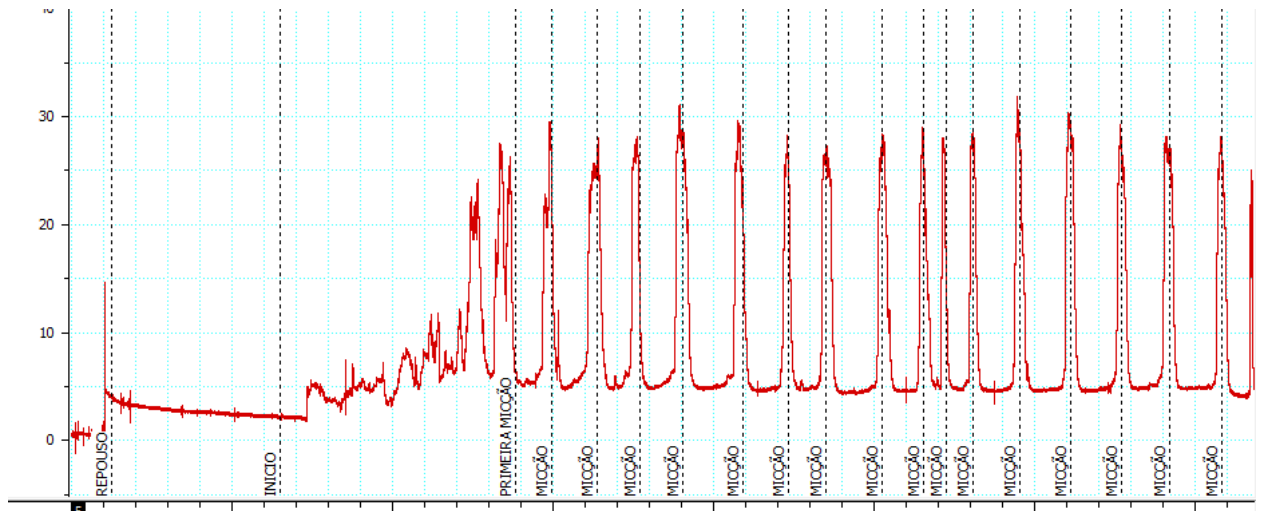


Figura 15: Urodinâmica em ratos do grupo L-NAME + tadalafila + tansulosina

Nos animais que foram tratados com L-NAME, tansulosina e tadalafila, observou-se, na fase de armazenamento, redução do número de hiperatividades detrusora e, na fase de esvaziamento, redução da frequência de ciclos miccionais, quando comparado ao animal ingerindo apenas L-NAME.

A figura abaixo ilustra o achado de grande volume miccional residual após estudo urodinâmico, verificado nos animais que ingeriram apenas L-NAME.

4.2 Estudo Clínico

A idade média do Grupo 1 foi 59,2 ($\pm 9,03$) e do Grupo 2 foi 61,6 ($\pm 8,01$) anos. Não houve diferença quando comparado os Grupos com relação a idade ($p = 0,37$). O volume médio da próstata no Grupo 1 foi 42,45 ($\pm 9,58$) ml e no Grupo 2 foi 44,35 ($\pm 8,48$) ml. Comparando-se os Grupos não houve diferença no volume médio da próstata ($P=0,51$).

A média do IPSS inicial no Grupo 1 foi 20,4 ($\pm 4,33$) e no Grupo 2 foi 20,6 ($\pm 3,90$). Ao comparar os Grupos, não houve diferença significativa ($p = 0,87$). No Grupo 1, a média IPSS inicial era 20,4 ($\pm 4,33$) e após o tratamento (14,3 $\pm 5,55$). No Grupo 2, a média do IPSS inicial era 20,6 ($\pm 3,90$) e após o tratamento 10,4 ($\pm 4,69$). Houve melhora significativa nos dois grupos, quando comparados ao início do tratamento ($p < 0,001$). Ao ser comparado a melhora do IPSS entre os Grupos, observou-se melhora significativamente maior ($p = 0,02$) nos pacientes do Grupo 2 (Tabela 1 e figura 17).

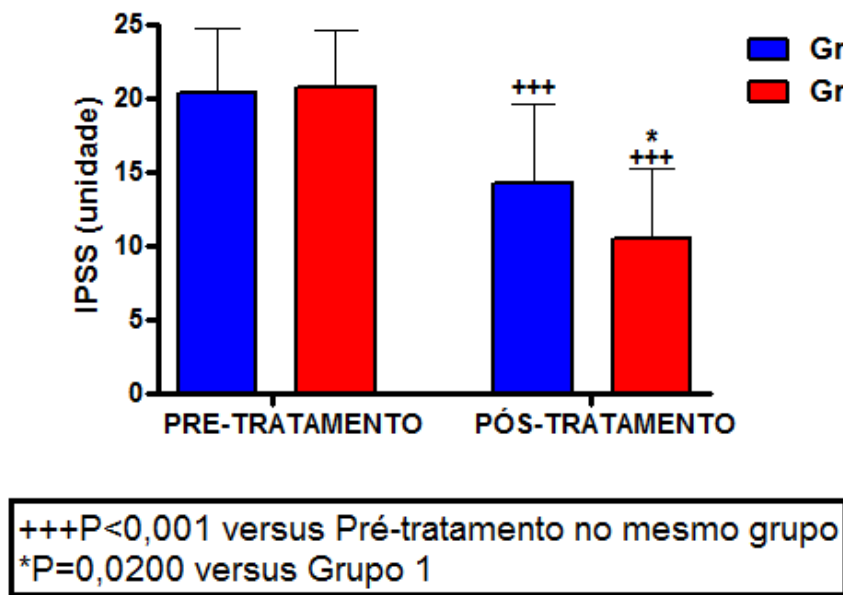


Figura 16 – Variação do IPSS após o tratamento nos dois grupos

Tabela 1 - Eficácia e efetividade da associação da tamsulosina 0.4 mg e 5 mg tadalafil

Intervenção (no. de pacientes avaliados)	Início do tratamento	Fim do tratamento	Diferença no grupo entre início e fim (P- valor)	Diferença entre grupos (P- valor)
Escore Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS)				
Grupo 1 (20)	20.4	14.3	-6.05 (p < 0.001)	-4,15 (p = 0.02)
Grupo 2 (20)	20.6	10.4	-10.2 (p < 0.001)	
Subescore Armazenamento				
Grupo 1 (20)	5.75	4.2	-1.55 (p < 0.001)	-2,35 (p = 0.01)
Grupo 2 (20)	7.3	3.4	-3.9 (p < 0.001)	
Subescore Esvaziamento				
Grupo 1 (20)	14.65	10.1	-4,55 (p < 0.001)	-1.78 (p = 0.03)
Grupo 2 (20)	13.4	7.1	-6.33 (p < 0.001)	
Subescore Qualidade de Vida (QoL)				
Grupo 1 (20)	4	2.70	-1.30 (p < 0.001)	-0.95 (p = 0.023)
Grupo 2 (20)	4.8	2.55	-2.25 (p < 0.001)	
Fluxo Máximo (ml/s)				
Grupo 1 (20)	7.45	9.1	1.65 (p = 0.007)	-0,6 (p = 0.43)
Grupo 2 (20)	6.25	7.3	1.05 (p = 0.05)	
Pressão Detrusora no Fluxo Máximo (cmH2O)				
Grupo 1 (20)	50	51.7	-1,7 (p = 0.71)	- 10.1 (p = 0.83)
Grupo 2 (20)	65.3	53.5	- 11.8 (p =0.017)	

Ao analisar o subescore armazenamento antes e após o tratamento observa-se melhora significativa em ambos os Grupos. O sub-escore de armazenamento inicial do Grupo 1 era 5,75 ($\pm 0,76$) e após o tratamento era 4,2 ($\pm 0,74$) ($p < 0,001$). O sub-escore de armazenamento inicial do Grupo 2 era 7,3 ($\pm 0,72$) e após o tratamento era 3,4 ($\pm 0,56$) ($p < 0,001$). Houve diferença significativa ao ser comparado a melhora no tratamento do Grupo 2 (3,9) com a do Grupo 1 (1,55) ($p < 0,001$).

Comparando-se o subescore esvaziamento do IPSS antes e após o tratamento, observa-se melhora significativa em ambos os Grupos. O sub-escore de esvaziamento inicial do Grupo 1 era 14,65 ($\pm 0,67$) e após o tratamento era 10,1 ($\pm 0,84$) ($p < 0,001$). O sub-escore de esvaziamento inicial do Grupo 2 era 13,40 ($\pm 0,84$) e após o tratamento era 7,1 ($\pm 0,86$); ($p < 0,001$). Houve diferença significativa ($p = 0,03$) ao ser comparado a melhora no tratamento do Grupo 2 (6,33) com a do Grupo 1 (4,55) (Tabela 1).

Ao analisar a variável hiperatividade do detrusor (HD), foi observado que 08 pacientes do Grupo 1 e doze do Grupo 2 apresentavam esse achado na fase de enchimento. Após o tratamento, a HD desapareceu em 37,5% dos pacientes do Grupo 1 e em 58,3% do Grupo 2. Porém, comparando-se os Grupos não houve diferença significativa ($p = 0,64$). (figura 18).

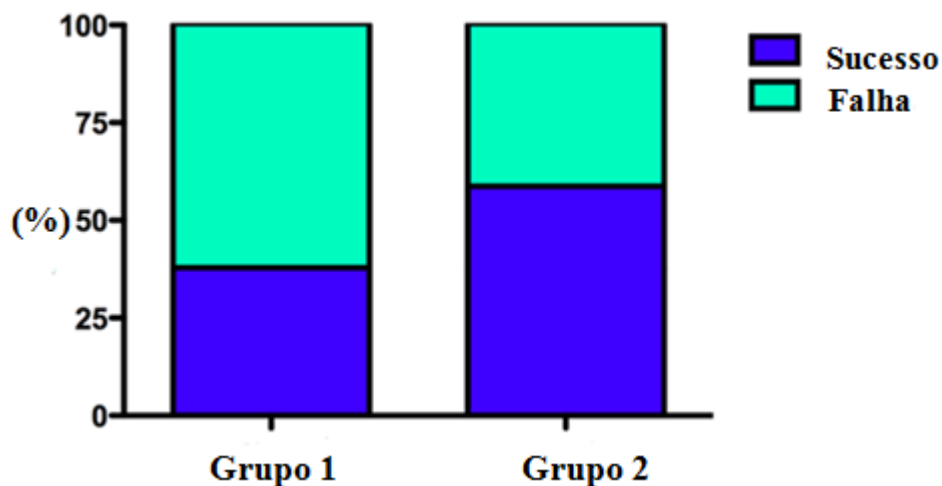


Figura 17: porcentagem de pacientes com hiperatividade detrusora antes e após o tratamento nos grupos 1 e 2.

Ao analisar a variável qualidade de vida (QoL), observou-se que, no Grupo 1, a média inicial era 4 e após o tratamento 2,70. No Grupo 2, a média inicial era 4,8 e após o tratamento 2,55. Observou-se melhora significativa ($p < 0,001$) nos dois grupos. Houve diferença significativa ao ser comparado a melhora no tratamento do Grupo 2 (2,25) com a do Grupo 1 (1,30) ($p = 0,023$) (Tabela 1).

O fluxo máximo no Grupo 1 foi 7,45 ($\pm 3,29$) ml/s e após o tratamento 9,1 ($\pm 3,28$) ml/s ($p = 0,007$) e no Grupo 2 foi 6,25 ($\pm 2,61$) ml/s e após o tratamento foi 7,3 ml/s ($\pm 3,29$) ($P=0,05$). Não houve diferença significativa após o tratamento quando comparado diferença entre grupos ($p = 0,09$).

Não houve redução significativa na PdetQmax do Grupo 1, que no início era 50 ($\pm 15,01$) ml/s e após o tratamento 51,7 ($\pm 23,03$) ml/s ($p = 0,719$). Porém, houve melhora na pressão do detrusor no fluxo máximo (PdetQmax) do Grupo 2, a qual era inicialmente 65,3 ($\pm 26,13$) ml/s e após o tratamento o qual reduziu para 53,5 ($\pm 30,33$) ml/s ($p = 0,017$). Não houve diferença na PdetQmax após o tratamento quando comparado diferença entre grupos ($p = 0,83$). (tabela 1 e Figura 19)

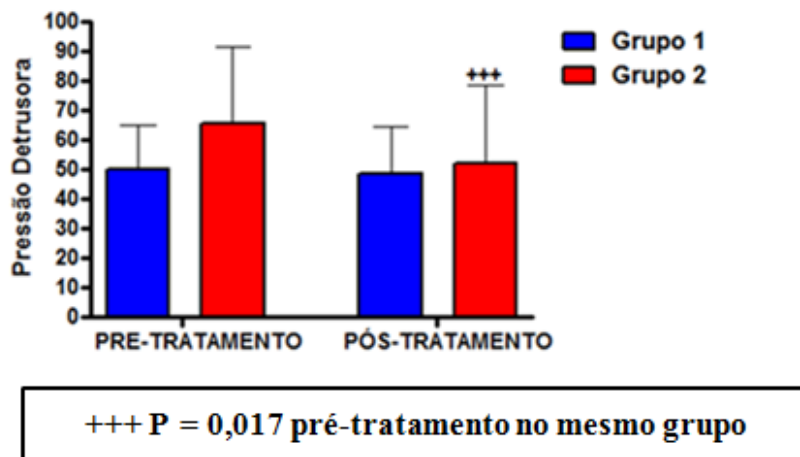


Figura 18: Variação da pressão detrusora após o tratamento nos dois grupos

Somente um paciente do Grupo 2 apresentou mialgia significativa que melhorou durante o tratamento. Não foram observados hipotensão, tontura ou qualquer efeito colateral cardiovascular nos pacientes em uso diário da tadalafila com tansulosina.

5 DISCUSSÃO

Nos modelos animais de obstrução infra-vesical utilizados na maior parte dos estudos, a obstrução tem sido criada pela colocação de anéis, *cuffs* ou por ligadura parcial da uretra. Esses modelos mimetizam os achados miccionais de pacientes com HPB, e os animais desenvolvem capacidade vesical aumentada, volume urinário residual aumentado e hiperatividade detrusora (RADZINSKI *et al.*, 1991; GUAN *et al.*, 1995; O'CONNOR; VAUGHAN; FELSEN, 2007). Estes métodos têm como desvantagem necessitar de um procedimento cirúrgico prévio, além de produzir uma obstrução aguda, ocasionando uma imediata e não fisiológica distensão vesical.

Monica *et al.* (2008) descreveram que a deficiência crônica de óxido nítrico por meio da utilização diária de L-NAME (inibidor da NOS) aumenta a resposta contrátil do músculo detrusor a receptores muscarínicos e diminui o relaxamento mediado por receptores adrenérgicos. Isto induziria uma hiperatividade do músculo detrusor, resultado da deficiência de NO, sem a necessidade de procedimento cirúrgico prévio. Neste estudo, utilizou-se a deficiência crônica de NO para desenvolver modelo de obstrução infra-vesical.

Os animais foram alimentados com L-NAME na dose de 60mg/kg/dia diluído na água e tansulosina (1mg/kg) e tadalafila (5mg/kg) por via orogástrica durante trinta dias. As doses foram escolhidas conforme estudos prévios (DAUGAN *et al.*, 2003; REGES *et al.*, 2009; KANG *et al.*, 2009).

Nos animais tratados apenas com L-NAME, observou-se aumento estatisticamente significativo da hiperatividade detrusora, da frequência de ciclos miccionais e do volume residual, quando comparados com os animais não tratados. Tais achados são compatíveis com obstrução infra-vesical crônica (OKUTSU *et al.*, 2011). O'Connor, Darracott e Felsen (1997) e Reges (2009) mostraram resultados semelhantes ao descreverem modelo de obstrução infra-vesical em ratos por ligadura parcial da uretra e induzido por L-NAME, respectivamente.

Nos animais que ingeriram concomitantemente L-NAME e tansulosina, observou-se redução do número de hiperatividades do detrusor quando comparados aos animais que ingeriram apenas L-NAME.

Sabe-se que a tansulosina melhora a obstrução prostática secundária a HPB por inibição dos receptores adrenérgicos. Entretanto, recentemente, novos estudos têm surgido evidenciando também um possível efeito positivo da tansulosina no fluxo sanguíneo para bexiga, que podem justificar os efeitos positivos referidos acima no enchimento vesical.

Okutsu *et al.* (2010) e Okutsu *et al.* (2011), por exemplo, observaram que a administração crônica de tansulosina em ratos com obstrução infra-vesical aumenta o fluxo sanguíneo vesical, via efeito antagonista, presumivelmente nos receptores adrenérgicos alfa1a e/ou alfa-1d na artéria vesical média e diminui a frequência de micção, aumenta o volume miccional médio e melhora a hiperatividade detrusora. Misuno *et al.* (2010) descreveram, ao estudar o efeito da tansulosina na microcirculação da bexiga em modelo de perfusão e reperfusion em ratos, que a tansulosina exerce efeito protetor no fluxo sanguíneo vesical.

Nos animais que ingeriram concomitantemente L-NAME e tadalafila, observou-se redução estatisticamente significativa na frequência de ciclos miccionais e no volume residual.

Oger *et al.* (2010) avaliaram *in vitro* o efeito da alfazosina, tadalafila e da associação desta duas drogas na musculatura detrusora e prostática humana. Observaram que a Tadalafila sozinha falhou em relaxar fibras de músculo detrusor humano pré-cronatado com estímulo elétrico ou por norepinefrina.

Tinel *et al.* (2006) observaram redução das contrações não-miccionais em ratos obstruídos após administração de 3mg/kg de sildenafil e vardenafila, em bolus. Entretanto, nesta dosagem, não observaram o mesmo efeito para tadalafila.

Reges *et al.* (2009) utilizaram sildenafil intravenoso em ratos com obstrução infra-vesical induzido por L-NAME. Observaram que o inibidor da PDE promove diminuição do número de ciclos de micção e da amplitude das contrações.

Assim, existem poucos estudos na literatura avaliando a utilização de tadalafila em ratos com obstrução infravesical. Aqueles que avaliaram o impacto desta medicação no enchimento vesical não têm evidenciado efeito positivo (redução da hiperatividade detrusora) quando é utilizada isoladamente. Neste estudo, também não se conseguiu mostrar efeito positivo na fase de armazenamento. Porém, conseguiu-se mostrar efeito positivo no esvaziamento vesical. Algumas hipóteses têm sido aventadas para justificar os resultados referidos acima e a melhora dos STUI, dentre elas o aumento da oxigenação prostática e o efeito antiproliferativo no estroma prostático (MORELLI *et al.*, 2011; TINEL *et al.*, 2006). Efeito positivo na perfusão tecidual de outros órgãos também tem sido documentada (AKGUT *et al.*, 2011; NARIN *et al.*, 2011; SERARSLAN *et al.*, 2011).

Até onde se saiba, não há estudos na literatura que avaliaram, por meio de urodinâmica, animais sob o efeito do uso crônico da associação de tansulosina e tadalafila no trato urinário de ratos obstruídos. A maior limitação desta pesquisa está no fato da não utilização de gaiola biológica. Entretanto, foi capaz de mostrar que a associação destas medicações teve um efeito positivo, pois os animais apresentaram redução significativa no

número de contrações não-miccionais, assim como os animais que ingeriram apenas tansulosina, e na frequência de micções e no volume residual, assim como os animais que ingeriram apenas tadalafila, quando comparado aos animais que ingeriram apenas L-NAME.

Oger *et al.* (2010) demonstraram que a associação de alfabloqueador e tadalafila têm um efeito aditivo em inibir contrações detrusoras induzidas por estímulo elétrico e aumenta o relaxamento do tecido detrusor humano pré-contraído com carbachol, por aumento do relaxamento induzido por norepinefrina.

Assim, os dados experimentais sugerem que a associação de tansulosina e tadalafila poderia ser mais efetiva que a monoterapia no tratamento dos STUI / HPB.

Muitos ensaios clínicos evidenciaram que os inibidores da IPDE5 reduzem os sintomas do trato urinário inferior em pacientes com STUI / HPB. O exato mecanismo pelo qual isto ocorre é complexo e permanece obscuro. Entretanto, muitas possibilidades têm sido sugeridas, tais como: aumento do GMPc por estímulo da cadeia NO/GMPc; diminuição da atividade da Rho-Kinase; modulação da atividade dos nervos aferentes da próstata e bexiga e modulação da hiperatividade do Sistema Nervoso Autônomo; aumento da perfusão sanguínea pélvica e diminuição da isquemia crônica do trato urinário inferior (DMOCHOWSKI *et al.*, 2010)

Embora os IPDE5 melhorem os STUI, parecem não alterar o fluxo máximo. Na tentativa de obter melhora dos STUI e do fluxo máximo, alguns autores passaram a associá-los aos alfabloqueadores, mostrando que a terapia combinada é segura e não expõe o paciente a maior risco (BECHARA *et al.*, 2008).

Na parte clínica deste estudo, avaliou-se o impacto do tratamento da tansulosina isolada e da tansulosina associada a um IPDE-5 (tadalafila 5mg) sobre a IPSS, QoL, HD, pressão detrusora no fluxo máximo e sobre o fluxo máximo.

Decidiu-se utilizar a tadalafila porque somente três estudos clínicos enfocando sintomas urinários utilizando sildenafil e vardenafila tinham sido registrados nos Estados Unidos e nenhum estava em andamento até maio de 2010. Em contraste, seis estudos utilizando tadalafila tinham sido concluídos e muitos outros placebo-controlados estavam em andamento (ANDERSON *et al.*, 2010).

Decidiu-se utilizar a tadalafila na dose de 5mg baseado no estudo de Roehrborn *et al.* (2008) que avaliaram o efeito da tadalafila em STUI / HPB em pacientes com ou sem DE. Neste estudo, depois de 04 semanas recebendo placebo, 1058 homens com HPB/STUI foram randomizados para receber por 12 semanas, tratamento diário com placebo ou tadalafila (2.5, 5, 10 ou 20 mg). Avaliou-se o IPSS, Q max, V res, IIEF 5 (se DE). Houve significativa

melhora no IPSS em todos os grupos quando comparados ao placebo. Em relação ao Qmax, não houve melhora em nenhum dos grupos. Os autores concluíram, entretanto, que o uso diário de tadalafila 5mg é melhor, se considerado o risco benefício. Além disto, Bechara *et al.* (2008) encontraram alta porcentagem de pacientes com cefaléia quando utilizavam tadalafila 20mg e aventaram que tal efeito pudesse ser minimizado com redução da dose deste fármaco.

Decidiu-se utilizar a tansulosina por ser um antagonista alfabloqueador uroseletivo com baixa incidência de efeitos adversos sistêmicos. É seletivo principalmente para o α_{1A} -adrenoceptor, conhecido por ser o subtipo predominante na próstata e uretra humana e é responsável por mediar a resposta crôntrátil nestes tecidos. Melhora tanto os sintomas miccionais de armazenamento quanto de esvaziamento em pacientes com HPB (OKUTSU *et al.*, 2010). Alguns estudos já demonstraram não haver alterações hemodinâmicas quando é associada a tadalafila (KLONER *et al.*, 2004).

Quanto a randomização, os pacientes foram alocados aleatoriamente nos dois grupos mediante sorteio de envelopes opacos e lacrados, cujo conteúdo designava um determinado grupo de tratamento. O sorteio foi realizado por um membro da equipe que não participava das medidas do efeito terapêutico nem da análise dos dados. Dessa forma, nem os pesquisadores nem os pacientes tinham conhecimento do tratamento designado para um dado participante do ensaio, configurando um estudo duplo-cego. Para assegurar o equilíbrio no número de sujeitos em cada grupo, foi utilizado o método de randomização em bloco. Assim, definiram-se 10 blocos de 4 pacientes, de maneira que a cada 4 pacientes que ingressavam no estudo, quatro eram alocados no grupo 1 e quatro eram designados para o grupo 2.

Os grupos eram semelhantes quanto a idade, tamanho prostático, IPSS e QoL em T1(antes de iniciar tratamento). Observou-se significativa melhora na qualidade de vida (QoL), no IPSS total e subescores (armazenamento e esvaziamento) no Grupo 2 quando comparado ao grupo 1. Observou-se, também, redução das hiperatividades detrusoras e na pressão detrusora Qomax e no Qmax quando comparado ao início do tratamento. Em relação aos efeitos colaterais e abandono do tratamento, não foi observada diferença estatística entre os grupos.

Estudos avaliando parâmetros clínicos e apenas a fluxometria apresentaram resultados semelhantes, exceto pela alteração na pressão detrusora. Bechara *et al.* (2008), reportaram significativa melhora nos escores IPSS e IPSS-QoL em pacientes utilizando tansulosina + tadalafila 20mg, quando comparados a pacientes utilizando tansulosina + Placebo. Entretanto, a terapia combinada não apresentou melhora em relação ao fluxo máximo e volume miccional

residual. Lee *et al.* (2011), ao avaliar a segurança e efetividade da associação de tadalafila 5mg e alfabloqueador em pacientes que estavam ingerindo esta última medicação para tratamento de STUI secundário a HPB, verificaram que os eventos adversos são raros e que a terapia combinada melhora os sintomas do trato urinário inferior e restaura a função erétil. Dmochowski *et al.* (2010) pela primeira vez, utilizaram parâmetros urodinâmicos ao avaliar o efeito da utilização de tadalafila 20 mg por 12 semanas. Concluíram que não houve piora dos padrões urodinâmicos, porém verificou significativa melhora do IPSS, IPSS-QV.

Existe uma especulação se a melhora dos sintomas ocasionada pelo IPDE-5 nos pacientes com STUI secundário a HPB seria devido a uma depressão da contratilidade detrusora (redução da PdetQmax). Segundo Gacci *et al.* (2012), sabe-se, entretanto, que a PDE-5, em pacientes com STUI, é biologicamente ativa e principalmente expressa no compartimento muscular do colo vesical, mais que na uretra prostática e mais que na próstata (FIBBI, MORELLI, VIGNOZZI, 2010). Esta distribuição seletiva associada a inibição do mecanismo contrátil da RhoA/Rho-kinase induzido pelo IPDE-5 poderia ser o responsável pela melhora do componente vesical (função da bexiga e contrações uretrais).

O relaxamento da próstata e colo vesical depois do uso do I-PDE5 poderia teoricamente melhorar o fluxo urinário. Contudo, o relaxamento concomitante do músculo detrusor contraria este efeito e não há melhora do Qmáx. Tal efeito, entretanto, é observado com a terapia combinada (GACCI *et al.*, 2012).

Em modelos animais experimentais, a resposta inicial do detrusor à obstrução é o desenvolvimento de hipertrofia do músculo liso. É provável que este aumento da massa muscular, embora seja uma resposta de adaptação ao aumento da pressão intravesical para manter o fluxo, está associado a alterações significativas no intra e extracelular da célula de músculo liso que levam a hiperatividade do detrusor e, em alguns casos, a prejuízo da contratibilidade (LEWIS, 2000).

Há evidências consideráveis de que a resposta da célula do músculo liso detrusor ao estresse (aumento de carga relacionada com obstrução da saída) não é tão adaptativa quanto a resposta do músculo esquelético. Na célula de músculo liso detrusor, a hipertrofia induzida conduz a uma remodelação do citoesqueleto e dos filamentos citocontráteis. Associa-se com aumento na expressão de filamentos leves associados a proteína actina, tropomiosina e actina ligada a proteínas (MANNIKAROTTU *et al.*, 2006)

Portanto, se a obstrução do detrusor não for aliviada, o resultado final desta alteração é o aumento na matriz extracelular que está associada com danos irreversíveis. Conseqüentemente, o objetivo do tratamento para pacientes com quadro clínico de HPB é

aliviar a obstrução (diminuir a resistência) e evitar a deterioração do detrusor. Assim, a combinação de tansulosina e tadalafila, diminuindo pós-carga (PdetQmax), pode proteger mais eficazmente o detrusor em comparação com a utilização isolada de tamsulosina.

Durante a cistometria pós-tratamento, foi observado que a contração não-inibida do detrusor desapareceu em 58% dos pacientes que receberam terapia combinada e 48% dos pacientes que receberam apenas tansulosina, não havendo diferença estatística entre os grupos.

Somente um paciente utilizando a terapia combinada apresentou mialgia significativa que melhorou durante o tratamento. Não foi observado hipotensão, tontura ou qualquer efeito colateral cardiovascular nos pacientes que foi administrado tadalafila diária com tansulosina.

A maior limitação observada no estudo clínico refere-se ao número de pacientes envolvido no estudo. Entretanto, os resultados apresentados acima fortalecem as evidências da literatura médica de que a terapia combinada (tadalafila 5mg + tansulosina 0,4mg/dia) tem um importante papel no tratamento de STUI/HPB e fazem surgir novos questionamentos: os IPDE-5 teriam algum papel no trato urinário inferior em mulheres? Qual o papel dos inibidores da IPDE-5 em pacientes com Bexiga Neurogênica secundária a doenças neurológicas? Qual o papel dos inibidores da IPDE-5 no pós-operatório de pacientes submetidos a procedimento cirúrgico para o tratamento de HPB?

5 CONCLUSÃO

1. Em animais com obstrução do trato urinário inferior induzida por L-NAME, a associação da tadalafila e tansulosina mostra-se superior ao uso isolado destas medicações reduzindo as contrações não-miccionais, a frequência de ciclos miccionais e o volume residual

2. Em pacientes com sintomas do trato urinário inferior secundário a Hiperplasia Prostática Benigna, a associação de tansulosina 0,4mg e tadalafila 5mg ingeridas diariamente reduz significativamente o IPSS e melhora a qualidade de vida quando comparada ao uso isolado de tansulosina. Quando comparada ao início do tratamento, a terapia combinada reduz significativamente a pressão detrusora no fluxo máximo

3. A combinação de tamsulosina e tadalafil é bem tolerada pelos pacientes, com baixa incidência de efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

AKGUL, T.; HURI, E.; YAGMURDUR, H.; AYYILDIZ, A.; USTUN, H.; GERMIYANOGLU, C. Phosphodiesterase 5 inhibitors attenuate renal tubular apoptosis after partial unilateral ureteral obstruction: an experimental study. **Kaohsiung J Med Sci.**, v. 27, n.1, p.15-9, 2011.

ANDERSSON, K.E.; GROAT; W.C.; McVARY, K.T.; LUE, T.F; MAGGI, M.; ROEHRBORN, C.G et al. Tadalafila for the treatment of the lower urinary tract symptoms secondary to benign Prostatic Hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. **Neurourol. Urod.**, v.30, p. 292–301, 2010.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3rd ed. Oxford: Blackwell, 1994.

AUA Practice Guidelines Committee. **AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia**. 2003. cap. 3. Disponível em: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chapt_3_appendix.pdf>. Acesso em: 2 jan. 2012.

AVERBECK, M. A.; ALMEIDA, G. L.; RHODEN, E. L. Hiperplasia Benigna da Próstata. *In*: RHODEN, E. L. **Urologia no Consultório**. Porto Alegre: Artmed, 2009. cap. 13, p 216–239.

BECHARA, A.; ROMANO, S.; CASABE, A.; HAIME, S.; DEDOLA, P.; HERNANDEZ, C.; REY, H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. **J. Sex. Med.**, v. 5, p. 2170–2178, 2008.

CAVALCANTE, A. G. L. C.; ERRICO, G.; ARAÚJO, J. F. C.; RIBEIRO, J. G. A.; SCALETSKY, R. **Hiperplasia Benigna da Próstata: Projeto Diretrizes**. [S.l.]: Associação Médica Brasileira / Conselho Federal de Medicina, 2006. Disponível em: <http://www.projetodireito.org.br/5_volume/24-Hiperpla.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2011.

DAUGAN, A.; GRONDIN, P.; RUAULT, C.; LE MONNIER, G.A.C.; COSTE, H.; LINGET, J.M. The discovery of tadalafil: a novel and highly selective PDE5 inhibitor. 2: 2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione analogues. **J Med Chem.**, v. 46, n. 21, p. 4533-42, 2003.

DE LA ROSETTE, J.; ALIVIZATOS, G.; MADERSBACHER, S. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia: European Association of Urology (EAU). *In*: OELKE, M.; ALIVIZATO, G.; EMBERTON, M.; GRAVAS, S.; MADERSBACHER, S.; MICHEL, M.; NORDLING, J.; RIOJA SANZ, C.; DE LA ROSETTE, J. **Diretrizes sobre hiperplasia prostática benigna**. [S.l.]: European Association of Urology, 2006. Disponível em: <www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>. Acesso em: 2 jan. 2012.

DMOCHOWSKI, R.; ROEHRBORN, C.; KLISE, S.; XU, L.; KAMINETSKY, J.; KRAUS, S. Urodynamic Effects of Once Daily Tadalafil in Men With Lower Urinary Tract Symptoms

Secondary to Clinical Benign Prostatic Hyperplasia: a Randomized, Placebo Controlled 12-Week Clinical Trial. **J. Urol.**, v. 183, p. 1092-1097, Mar. 2010.

DOKITA, S.; SMITH, S.D.; NISHIMOTO, T.; WHEELER, M.A.; WEISS, R.M. Involvement of nitric oxide and cyclic GMP in rabbit urethral relaxation. **Eur. J. Pharmacol.**, v.266, p. 269–275, 1994.

EHREN, I.; ADOLFSSON, J.; WIKLUND, N.P. Nitric oxide synthase activity in the human urogenital tract. **Urol. Res.**, v. 22, p. 287–290, 1994.

ENGSTRON, G.; HENNINGSOHN, L.; STEINECK, G.; LEPPERT, J. Self assessed health, sadness and happiness in relation to the total burden of symptoms from lower urinary tract. **BJU Int.**, v. 95, p. 810-815, 2005.

FIBBI, B.; MORELLI, A.; VIGNOZZI, L. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. **J Sex Med**, v.7, p.59–69, 2010

FONSECA, J.F.; PALMA, A. Noctúria na Hiperplasia Prosátia Benigna. **Acta Urológica**, v. 25, n. 3, p. 49-53, 2008.

GACCIA, M.; CORONA, G.; SALVIA, M.; VIGNOZZI, L.; McVary, K.T.; KAPLAN, S.A.; ROEHRBORN, S.S. Systematic Review and Meta-analysis on the Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Alone or in Combination with α -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. **Eur Urology** v. 6 1, p. 994 – 1003, 2012

GILLESPIE, J.; MARKERINK, M.; VENDE, J. cGMP-generating cells in the bladder wall: identification of distinct networks of interstitial cells. **BJU Int.**, v. 94, p. 1114-1124, 2004

GUAN, Z.; KIRULUTA, G.; COOLSAET, B.; ELHILALI, M. A minipig model for urodynamic evaluation of infravesical obstruction and its possible reversibility. **J. Urol.**, v. 184, p. 580, 1995.

HU, T. W.; WAGNER T. H.; BENTKOVER, J. D.; LEBLANC, K.; PIANCENTINI, A.; STEWART, W. F. et al. Estimated economic cost of overactive bladder in the United States. **Urology**, v. 61, p. 1123-1128, 2003.

ISAACS, J. T.; COFFEY, D. S. Etiology and disease process of Benign Protatic Hyperplasia. **Prostate Suppl.**, v. 2, p. 33, 1989.

KANG, H.E.; BAE, S.K.; YOO, M.; LEE, D.C.; KIM, Y.G.; LEE, M.G. Interaction between udenafil and tamsulosin in rats: non-competitive inhibition of tamsulosin metabolism by udenafil via hepatic CYP3A1/2. **Br J Pharmacol.**, v. 156, n. 6, p. 1009-18, 2009

KAPLAN, S. A.; GONZALEZ, R. R.; Te, A.E. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. **Eur. Urol.**, v. 51, p.1717–1723, 2007.

KAPLAN, S. A.; ROEHRBORN, C. G.; MCCONNELL, J. D.; MEEHAN, A. G.; SURYNWANSKI, S.; LEE, J. Y. Long-term treatment with finasteride results in clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. **J. Urol.**, v.180, p.1030-1033, 2008.

KLONER, R. A.; JACKSON, G.; EMMICK, J. T.; MITCHELL, M.I.; BEDDING, A.; WARNER, M.; PEREIRA, A. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. **J. Urol.**, v. 172, p. 1935–1940, 2004.

LEE, Y. J.; PARK, Y. S.; JEONG, T. Y.; MOON, H. S.; KIM, Y. T.; YOO, K. T. et al. Combined Tadalafil and α -blocker therapy for Benign Prostatic Hyperplasia in patients with Erectile Dysfunction: a multicenter, prospective study. **J. Androl.**, Aug. 2011. *In press*.

LEWIS, S.A. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. **Am J Physiol Renal Physiol.**, v. 278, n. 867, 2000

McVARY, K. T.; ROEHRBORN C. G.; KAMINETSKY J. C.; AUERBACH, S.M.; WACHS, B.; YOUNG, J.M. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. **J. Urol.**, v. 177, p. 1401–1407, 2007.

McVARY, K.T.; MONNIG, W.; CAMPS Jr, J. L.; YOUNG, J.M.; TSENG, L.J.; VAM DEN ENDE, G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A randomized, double-blind trial. **J. Urol.**, v. 177, p. 1071-1077, 2007.

MANNIKAROTTU, A.S.; DISANTO, M.E.; ZDERIC, S.A.; WEIN, A.J.; CHACKO, S. Altered expression of thin filament-associated proteins in hypertrophied urinary bladder smooth muscle. **Neurourol Urodyn.**, v. 25, p. 78 -88, 2006.

MIZUNO, H.; YAMAMOTO, T.; OKUTSU, H.; OHTAKE, A.; SASAMATA, M.; MATSUKAWA, Y. *et al.* Effect of Tamsulosin on bladder microcirculation in a rat ischemia-reperfusion model, evaluated by pencil lens charge-coupled device microscopy system. **Urology**, v. 76, n.5, p. 1266e1-5, 2010.

MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v. 43, p. 109-142, 1991.

MÔNICA, F.; BRICOLA, A.; BAÚ, F.; FREITAS, L.L.; TEXEIRA, A.S.; MUSCARÁ, M.N.; et al. Long-term nitric oxide deficiency causes muscarinic supersensitivity and reduces β_3 -adrenoceptor-mediated relaxation, causing rat detrusor overactivity. **Br. J. Pharmacol.**, v. 153, p. 1659-1668, 2008.

MONICA, F.; REGES, R.; COHEN, D.; SILVA, F.H.; DE NUCCI, G.; D'ANCONA, C.A.L.; ANTUNES, E. Long-term administration of BAY 41-2272 prevents bladder dysfunction in nitric oxide-deficient rats. **Neurourol Urodyn.**, v.30, n.3, p. 456-60, 2011

MORELLI, A.; SARCHIELLI, E.; COMEGLIO, P.; FILIPPI, S.; MANCINA, R.; GACCI, M.; VIGNOZZI, L.; CARINI, M.; VANNELLI, G.B.; MAGGI, M. Phosphodiesterase type 5

expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. **J. Sex. Med.**, v.8, n.10, p. 2746-2760, 2011.

MULHALL, J. P.; GUHING, P.; PARKER, M.; HOPPS, C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. **J. Sex. Med.**, v. 3, p. 662–667, 2006.

NARIN, F.; BILGINER, B.; ISIKAY, A.I.; ONAL, M.B.; SOYLEMEZOGLU, F.; AKALAN, N. The effect of phosphodiesterase inhibitor tadalafil on vasospasm following subarachnoid hemorrhage in an experimental rabbit model. **Acta Neurochir Suppl**, v. 110, p. 13-6, 2011

O'CONNOR Jr, L.T.; VAUGHAN Jr, E.D.; FELSEN, D. In vivo cystometric evaluation of progressive bladder outlet obstruction in rats. **J. Urol.**, v. 158, p. 631-635, 1997.

OGER, S.; ROUSSEL, D. B.; GORNY, D.; LEBRET, T.; DENOUX, Y.; ALEXANDRE, L.; et al. Combination of Alfuzozin and Tadalafil exerts an additive relaxant effect on human detrusor and prostatic tissues in vitro. **Eur. Urol.**, v. 57, p. 699-707, 2010.

OKUTSU, H.; MATSUMOTO, S.; HANAL, T.; NOGUCHI, Y.; FUJIYASU, N.OHTAKE, A. *et al.* Effects of Tamsulosin on bladder blood flow and bladder function in rats with bladder outlet obstruction. **Urology**, v.75, p. 235–240, 2010.

OKUTSU, H.; MATSUMOTO, S.; OHTAKE, A.; SUZUKI, M.; SATO, S.; SASAMATA, M.; UEMURA, H. Effect of tamsulosin on bladder blood flow and bladder function in a rat model of bladder over distention/emptying induced bladder overactivity. **J Urol.**, v.186, n.6, p. 2470-7, 2011.

PRESTI JR, J. C.; KANE, C. J.; SHINOHARA, K.; CARROLL, P. R. Neoplasias da Próstata. *In: TANAGHO, E. A.; McANINCH, J. W. Urology Geral de Smith*. 17th ed. [S.l.]: AMGH Editora , 2010. v. 1, cap. 22.

RADZINSKI, C.; MCGUIRE, E. J.; SMITH, D.; WEIN, A. J.; LEVIN, R. M.; MILLER, L. F.; ELBADAWI, A. Creation of a feline model of obstructive uropathy. **J. Urol**, v. 145, p. 859, 1991.

REGES, R. **Efeito da deficiência do óbito nítrico e da sildenafil na função do trato urinário: estudo experimental em ratos** 2009. 61 p. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, 2009.

ROEHRBORN, C. G.; MCCONNELL, J. D. F. Benign Prostatic Hiperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history. *In: WEIN, A.; KAVOUSSI, L. R.; PARTIN, A. W.; PETERS, C. A. Campbell's urology*. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2007. v. 3, cap. 86.

ROEHRBORN, C. G.; McVARY, K.T.; ELION-MBOUSSA, A.; VIKTRUP, L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. **J. Urol.**, v. 180, p.1228–1234, 2008.

ROEHRBORN, C. G.; SIAMI, P.; BARKIN, J.; DAMIÃO, R.; MAJOR-WALKER K.; NANDY, I.; MORRILL, B. B.; GAGNIER, P.; MONTORSI, F. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. **Eur. Urol.**, v. 57, p. 123-131, 2010.

ROEHRBORN, C. G.; SIAMI, P.; BARKIN, J.; DAMIAO, R.; MAJOR-WALKER K.; MORRILL, B. *et al.* The effect of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on the lower urinary tract symptoms in the men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement; 2 years results from the CombAT study. **J. Urol.**, v.179, n. 2, p. 616-621, 2008.

ROSEN, R.; ALTWEIN, J.; BOYLE, P.; KIRBY, R.S.; LUKACS, B.; MEULEMAN, E. *et al.* Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). **Eur. Urol.**, v. 44, p. 637-649, 2003.

SAIRAM, K.; KULINSKAYA, E.; McNICHOLAS, T. A.; BOUSTEAD, G.B.; HANBURY, D.C. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. **BJU Int.**, v. 90, p. 836–839, 2002.

SERARSLAN, Y.; YONDEN, Z.; OZGIRAY, E.; OKTAR S.; GUVEN, E.O.; SOGUT, S.; YILMAZ, N.; YURTSEVEN, T. Protective effects of tadalafil on experimental spinal cord injury in rats. **J Clin Neurosci**, v.17, n. 3, p.349-52, 2010

STEWART, W.F.; VAN ROOYEN, J.B.; CUNDIFF, G.W.; ABRAMS, P.; HERZOG, A.R.; COREY, R. *et al.* Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. **World J. Urol.**, v. 20, p. 327-336, 2003.

STIEF, C. G.; PORST, H.; NEUSER, D. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. **Eur. Urol.**, v. 53, p. 1236–1244, 2008.

TINEL, H.; BEATRIX, S-L.; HUTTLER, J.; SANDNER, P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. **BJU Int.**, v. 98, p. 1259-1263, 2006.

WANG, C. Phosphodiesterase-5 inhibitors and benign prostatic hyperplasia. **Curr. Opin. Urol.**, v. 20, p. 49–54, 2010.

YING, J.; YAO, D.; JIANG, Y. The positive effect of sildenafil on LUTS from BPH while treating ED. **Zhonghua Nan Ke Xue**, v.10, p.681–683, 2004.

ZATZ, R.; BAYLIS, C. Chronic nitric oxide inhibition model six on. **Hypertension**, v. 32, p. 958-964, 1998.

APÊNDICE B – Dados do Estudo Clínico

IDADE

IDADE 1	IDADE 2
45	67
59	70
65	70
64	42
60	71
74	69
72	53
59	51
52	54
68	69
59	64
71	58
50	50
66	54
50	51
61	57
72	53
60	68
60	66
66	48

TAMANHO DA PRÓSTATA

PROST E	PROST F
40	50
60	46
30	51
40	30
30	50
38	58
45	40
42	46
33	42
50	24
40	30
51	35
60	30
54	43
50	45
43	48
46	45
48	34
46	60
41	42

QUALIDADE DE VIDA ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

QoL -Grupo 1 (antes)	QoL -Grupo 2 (antes)	Redução de Escore QoL- Grupo 1 (depois)	Redução de Escore QoL- Grupo 2(depois)
4	4	-2	0
5	3	-1	-2
5	4	-2	-2
6	6	-3	0
3	4	0	-2
3	3	-2	-1
4	4	-2	-2
5	3	-1	0
6	4	-4	-2
5	4	-3	0
6	5	-3	-2
3	5	-2	-2
5	5	-2	-1
4	4	-2	-2
5	4	-3	-2
5	3	-2	-2
6	3	-4	0
5	4	-2	-1
6	4	-3	-1
5	4	-2	-2

IPSS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

IPSS 1 (antes)	IPSS 2 (antes)	IPSS 1 (depois)	IPSS 2 (antes)
25	15	16	13
24	17	18	12
18	26	8	17
18	30	7	30
18	17	15	7
21	20	10	16
16	18	15	10
20	17	15	13
16	21	4	10
27	25	9	25
23	27	13	16
19	21	8	10
21	20	13	17
15	19	4	12
19	20	8	12
14	17	4	7
25	14	2	12
22	17	10	13
27	20	15	16
23	26	13	18

FLUXO MÁXIMO ANTES e APÓS O TRATAMENTO

FM GRUPO 1	FM GRUPO 1	FM GRUPO 1	FM GRUPO 2
13	7	-1	-2
4	8	-1	2
8	6	-2	4
5	9	3	0
6	8	0	-3
5	5	1	-1
7	9	-2	0
4	8	0	-1
8	8	4	1
3	6	2	2
4	2	5	6
5	5	5	6
5	4	0	-1
7	12	0	1
6	7	-1	0
12	12	4	3
5	8	5	2
9	7	-2	3
3	12	1	3
6	6	0	3

Pressão Detrusora no Fluxo Máximo antes e após o tratamento

PDFM 1	PDFM 2	DIF 1	DIF 2
47	52	32	32
34	85	32	31
74	44	48	22
42	91	25	49
56	74	42	68
34	41	37	36
61	85	54	50
74	42	66	38
54	74	46	44
75	54	65	48
52	142	40	141
31	45	28	26
53	95	121	126
32	36	27	31
44	61	44	58
42	60	55	71
72	83	89	48
30	48	60	47
42	39	59	48
51	55	64	56

APÊNDICE C – Dados do Estudo Experimental

GRUPO CONTROLE (SEM MEDICAÇÃO)

CNI	LV	LP	PP	CM	PB	VR
0,5	0,53	28	31	0,36	5	0,5
0,6	1	35	43	0,4	8	0,7
0,5	2	23	25	0,8	21	0,7
0,5	0,6	25	30	0,7	25	0,9
0,44	2,2	23	26	1,2	19	0,7
0,6	0,6	26	20	0,6	10	0,7

GRUPO 2 (L-NAME)

CNI	LV	LP	PP	CM	PB	VR
0,7	0,66	27	28	1,48	22	1
1	0,73	22	30	1,46	17	0,8
0,9	1,9	22	25	1,25	23	1,5
1,16	0,6	19	21	1,4	19	0,8
1,3	0,8	33	35	1,3	17	1,3
1,23	1,2	22	26	1,2	15	1,5

GRUPO 3 (L-NAME + TANSULOSINA)

CNI	LV	LP	PP	CM	PB	VR
1,27	1,4	33	40	0,8	18	1
0,44	0,6	29	25	0,65	20	0,7
0,38	1,2	25	27	0,75	23	0,9
0,15	2,1	21	21	2,16	18	1
0,4	1,4	25	26	0,75	21	0,8
1,1	0,5	30	31	0,6	9	1,1

GRUPO 4 (L-NAME + TADALAFILA)

0,7	1,6	32	32	0,58	8	0,7
0,7	2,1	24	25	0,9	19	1,2
0,8	0,3	31	31	0,98	12	0,6
0,6	0,6	26	27	0,5	11	0,7
0,9	0,3	45	32	0,61	8	0,8
0,3	1,2	22	31	1	8	0,7
0,7	1,6	32	32	0,58	8	0,7

GRUPO 5 (L-NAME + TADALAFILA + TANSULOSINA)

LV	LP	PP	CM	PB	VR	LV
2	26	28	0,93	14	0,5	2
0,6	32	30	1,1	16	0,7	0,6
0,93	27	31	0,36	5	0,7	0,93
1	29	32	0,37	14	0,8	1
0,66	29	29	0,58	5	0,6	0,66
0,66	30	38	0,76	12	0,8	0,66

ANEXO A

No último mês, quantas vezes você...	Nenhuma	Menos de 1 vez	Menos que a 1/2 das vezes	Cerca da metade das vezes	Mais que a 1/2 das vezes	Quase sempre
1. Teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após ter urinado?	0	1	2	3	4	5
2. Teve de urinar novamente menos de 2 horas após ter urinado?	0	1	2	3	4	5
3. Observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?	0	1	2	3	4	5
4. Observou que foi difícil conter a urina?	0	1	2	3	4	5
5. Observou que o jato urinário estava fraco?	0	1	2	3	4	5
6. Teve que fazer força para começar a urinar?	0	1	2	3	4	5
7. Teve que acordar à noite para urinar, em média?	0	1	2	3	4	5

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética



Universidade Federal do Ceará
Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA
Rua: Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo
Cep: 80430-870 Fortaleza-CE
Tel: (85) 3366.8331 Fax: (85) 3366.8333

DECLARAÇÃO

Declaramos que o protocolo para uso de animais em experimentação nº 54/2011, sobre o projeto intitulado: “EFEITOS DOS FÁRMACOS INIBIDORES DAS FOSFODIESTERASES NO TRATO URINÁRIO INFERIOR DE RATOS”, de responsabilidade de **Rommel Prata Regadas**, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Declaramos ainda que o referido projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA – em reunião realizada em 29 de agosto de 2011.

Fortaleza, 21 de setembro de 2011.


Profa. Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar
Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA

ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética

HUWC/UFC
Comitê de Ética em Pesquisa
Cód CEP- 030.04.10



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Tedflla – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 030.04.10

Pesquisador Responsável: Rommel Prata Regadas

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: “Efeitos dos fármacos inibidores das fosfodiesterases no trato urinário inferior”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na reunião do dia 14/06/10 o projeto de pesquisa supracitado e baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 14 /06/11).

Fortaleza, 14 de junho de 2010.

Maria de Fátima de Souza

Dra. Maria de Fátima de Souza
Coordenadora do CEP - HUWC

ANEXO C – artigos extraídos do Tese

De: z-IM - publications <publications@auanet.org>
 Data: 27 de fevereiro de 2012 15:30:06 BRT
 Para: 'Consultorio de Urologia' <consultoriodeurologia@gmail.com>
 Assunto: RE: JU-12-268

The Editors of *The Journal of Urology* have agreed to re-review your manuscript and will notify you of a decision within the next 6-8 weeks.

Betty VanDaniker
 Publications Administration Manager
 American Urological Association
 1000 Corporate Dr.
 Linthicum, MD 21090
 Phone-410-689-3726
 Fax-410-689-3906
 E-mail: bvandani@auanet.org

Urodynamic Effects of the Association of Tamsulosin and Daily Tadalafil in Men with Bladder Outlet Obstruction Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial

Runninghead: Tamsulosin/Tadalafil for Treatment of LUTS.

Authors:

- 1 - Rommel Prata Regadas ¹
- 2- Ricardo Reges ¹
- 3 - João Batista Gadelha Cerqueira ¹
- 4 - Daniel Gabrielle Sucupira ¹
- 5 - Iatagan Rocha Josino ¹
- 6 - Emmanuel Almeida Nogueira ¹
- 7 - Francisco Vagnaldo F. Jamacaru ²
- 8 - Manoel Odorico de Moraes ²
- 9 - Lúcio Flávio Gonzaga Silva ¹

¹ Division of Urology - Universidade Federal do Ceara

² Pharmacology department - Universidade Federal do Ceara

Correspondent author:

Ricardo Reges M.D Ph.D

Division of urology

Universidade Federal of Ceara

Fortaleza - Ceara - Brazil

consultoriodeurologia@gmail.com

+55-85-3262-3730
280, Antonele Bezerra st. Ap 1501.
Meireles - Fortaleza/Ceara
Brazil
ZIP 60160-070

Key words: Benign prostatic hyperplasia, tamsulosin and tadalafil

Word count 1956

Abstract

Pruporse:

The aim of this study were to evaluate the effect of association of tamsulosin and tadalafil taken daily in the lower urinary tract with urodynamic study (UDS), as well as its potential to cause side effects.

Materials and Methods:

All patients underwent baseline UDS before randomization to tamsulosin 0.4 mg / tadalafil 5mg (Group 1; n=20) or tamsulosin 0.4 mg/ placebo (Group 2; n=20) once daily for 30 days. End of study UDS were performed on completion of the treatment period.

The primary end point was to demonstrate changes in urodynamic variables of the voiding phase, reduction of detrusor pressure at maximum flow (PdetQmax) and increase in maximum urinary flow flow rate (Qmax), from baseline to week four.

Results:

The primary outcome measure of this clinical trial, PdetQmax, showed a significant reduction in Group 1 from baseline to end point (P=0.017), but in Group 2 there was no difference (P=0,83).

The Qmax increased significantly in both groups from baseline to end point, but there is no difference comparing the groups at the end (P=0.83).

The IPSS improved significantly in both groups from baseline to end point. However, when comparing the mean IPSS at week four, there is significantly improvement in Group 1 (P = 0.02).

Conclusions:

The association of Tamsulosin and Tadalafil taken daily significantly reduced the detrusor pressure at maximum flow and IPSS compared with tamsulosin and placebo.

Urodynamic effects of chronic administration of tamsulosin and tadalafil in rats with L-NAME-induced bladder outlet obstruction

Running title: Tamsulosin/tadalafil in the treatment of LUTS.

Authors:

- 1 - Rommel Prata Regadas¹
- 2 - Ricardo Reges¹
- 3 - João Batista Gadelha Cerqueira¹
- 4 - Daniel Gabrielle Sucupira¹
- 5 - Iatagan Rocha Josino¹
- 6 - Emmanuel Almeida Nogueira¹
- 7 - Francisco Vagnaldo F. Jamaru²
- 8 - Manoel Odorico de Moraes²
- 9 - Lúcio Flávio Gonzaga Silva¹

¹Division of Urology - Universidade Federal do Ceará

²Department of Pharmacology - Universidade Federal do Ceará

Corresponding author:

Rommel P Regadas M.D,

Division of Urology, Universidade Federal of Ceará, Brazil

rommelregadas@ig.com.br

Phone: +55 85 96 72 66 55

Address: Rua Pedro Rufino 100, Ap 803-C

Varjota, Fortaleza, Ceará, Brazil, CEP 60.175-100

Word count:

Key words: chronic bladder outlet obstruction; tamsulosin and tadalafil.

Abstract

Objective: To evaluate the effect of treatment with a combination of a PDE5 inhibitor (tadalafil) and an alpha blocker (tamsulosin) on the lower urinary tract of rats with bladder outlet obstruction induced by N(G)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME).

Methods: Thirty-one rats were distributed into five groups of oral treatment. G1: control group, no drugs administered (n=6), G2: L-NAME (60 mg/Kg/day) (n=6), G3: L-NAME and tamsulosin (1 mg/kg/day) (n=6), G4: L-NAME and tadalafil (5mg/kg/day) (n=7), and G5: L-NAME, tamsulosin and tadalafil (n=6). After 30 days of treatment the animals were submitted to urodynamic testing. The evaluated urodynamic parameters included frequency of non-voiding contractions (detrusor overactivity), volume threshold and pressure threshold during the filling phase, and peak pressure, frequency of micturition cycles per minute (FM), basal pressure and residual volume (RV) during the voiding phase.

Results: Non-voiding contractions ($p<0.05$), FM ($p<0.05$) and RV ($p<0.01$) were significantly increased in G2 when compared to G1, whereas non-voiding contractions were significantly reduced in G3 when compared to G2. FM ($p<0.05$) and RV ($p<0.05$) were significantly smaller in G4 than in G2. Non-voiding contractions ($p<0.05$), FM ($p<0.05$) and RV ($p<0.01$) were significantly smaller in G5 than in G2.

Conclusion: In rats with L-NAME-induced bladder outlet obstruction, tadalafil and tamsulosin were significantly more efficient at reducing non-voiding contractions, micturition frequency and residual volume when used in combination than when used alone.

