



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU  
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARIANA LOUREIRO GOMES OSÓRIO DOS SANTOS**

**PROSTATITE CRÓNICA/SÍNDROME DE DOR PÉLVICA  
CRÓNICA – ESTADO DA ARTE**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:**

**MESTRE PEDRO NUNES**

**MESTRE EDGAR SILVA**

**JANEIRO/2014**



**Título:** Prostatite Crónica/Síndrome de Dor Pélvica Crónica –  
Estado da Arte

**Nome:** Mariana Loureiro Gomes Osório dos Santos

**Afiliação:** Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Endereço:** Rua Dr. Paulo Quintela N° 257, 1° N, 3030 Coimbra

**Endereço de correio eletrónico:** mariana\_lgos@hotmail.com



## ÍNDICE

Resumo	3
Abstract	4
Lista de Abreviaturas	5
I - Contexto	6
II – Aquisição de Evidência	8
III – Síntese da Evidência	9
III.I Fisiopatologia	9
III.II Apresentação Clínica	16
III.III Diagnóstico	23
III.IV Tratamento	26
IV – Discussão e Conclusão	42
V – Referências bibliográficas	47



## **RESUMO**

**CONTEXTO:** A prostatite é uma das patologias urológicas mais frequentes. Foram definidas quatro categorias, sendo que a categoria III refere-se a prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica. A apresentação clínica desta síndrome é heterogénea e complexa.

**OBJECTIVO:** Rever e actualizar os conceitos sobre a prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica, salientando os aspectos principais da fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento.

**AQUISIÇÃO DE EVIDÊNCIA:** Pesquisas em livros de texto e em bases de dados bibliográficas – *PubMed* e *UpToDate*. Dos artigos encontrados foram citados 79.

**SÍNTESE DA EVIDÊNCIA:** Através da análise dos resultados da pesquisa, verificou-se que existem diferentes teorias, baseadas em estudos, para explicar a fisiopatologia. Diferentes sinais e sintomas podem estar presentes em diferentes indivíduos. Relativamente ao tratamento, muitos fármacos têm sido testados e utilizados, com eficácia em alguns doentes e fracasso noutros.

**CONCLUSÃO:** A prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica é uma síndrome multifactorial e complexa, pelo que, o doente deve ser enquadrado no seu contexto biopsicossocial, para melhor entendimento e maior sucesso no tratamento.

**Palavras-chave:** Prostatite Crónica/Síndrome de Dor Pélvica Crónica, Fisiopatologia, Apresentação Clínica, Diagnóstico e Tratamento.



## **ABSTRACT**

**CONTEXT:** Prostatitis is one of the most common urological pathologies. Four categories were defined, for which class III refers to chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. The clinical presentation of this syndrome is heterogeneous and complex.

**OBJECTIVE:** Review and update the concepts of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, highlighting the most important points about pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment.

**EVIDENCE ACQUISITION:** Research on textbooks and bibliographic databases (*PubMed* and *UpToDate*) were made. Of all the articles 79 were cited.

**EVIDENCE SYNTHESIS:** Through the analysis of the survey results, it was found that there are different hypothesis, based on studies, to explain pathophysiology. Different symptoms may appear in different individuals. Regarding treatment, many drugs have been tested and used effectively in some patients and failed in others.

**CONCLUSION:** Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is a complex and multifactorial syndrome, therefore, the biopsychosocial context of the patient should be considered for better understanding and more successful treatment.

**Keywords:** Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome, Pathophysiology, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

BTX – A – Botulinum Toxin A

CP/CPPS – Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome

DST – Doença sexualmente transmissível

EA – Eletroacupuntura

ESWT – Extracorporeal shock wave therapy

HBP – Hipertrofia Benigna da Próstata

LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms

NGF – Nerve Growth Factor

NIDDK – National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) of The  
National Institutes of Health (NIH)

NIH-CPSI – National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index

PGE<sub>2</sub> – Prostaglandina E<sub>2</sub>

TUNA – Transurethral Needle Ablation



## I - CONTEXTO

A prostatite é uma das patologias urológicas mais frequentes, pelo que é alvo de inúmeros estudos e investigações.

Em 1999, o National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) of The National Institutes of Health (NIH), propôs uma classificação, de modo a uniformizar critérios e facilitar o diagnóstico e o tratamento. Segundo esta, existem cinco categorias:

I – Prostatite bacteriana aguda: sintomas urogenitais agudos e evidência de infecção bacteriana na próstata.

II – Prostatite bacteriana crónica: sintomas urogenitais crónicos e evidência de infecção bacteriana na próstata.

IIIA – Prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica (CP/CPPS), inflamatória: sintomas urogenitais crónicos ou recorrentes, com evidência de inflamação e sem evidência de infecção bacteriana na próstata.

IIIB – Prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica (CP/CPPS), não inflamatória: sintomas urogenitais crónicos ou recorrentes, sem evidência de inflamação e infecção bacteriana na próstata.

IV – Prostatite inflamatória assintomática: ausência de sintomas urogenitais e evidência de inflamação na próstata, descoberta de modo incidental.

Entre 1990 e 1994, a prostatite foi responsável por dois milhões de consultas nos Estados Unidos da América, correspondentes a 8% das consultas de Urologia e 1% dos Cuidados Primários. Em cerca de 45% dos casos foram prescritos antibióticos (1).



Cerca de 84 milhões de dólares são gastos em média, por ano, em cuidados de saúde relacionados com prostatite nos Estados Unidos da América. Os custos de saúde incluem gastos diretos e indiretos: consultas, hospitalizações, cirurgias, prescrição de medicamentos, mas também diminuição da produtividade no trabalho e absentismo (1).

A prostatite é mais frequente em homens com idade inferior a 50 anos. A prevalência de sintomas de prostatite varia entre 2% e 9,7%, dependendo dos estudos, sendo a média 8,2% (1) e a proporção relativa dos diferentes subtipos de prostatites manteve-se estável nos últimos 10 anos (2).

Seguindo a classificação do National Institute of Health (NIH), os doentes que apresentem sintomas urogenitais crónicos ou recorrentes, como dor ou desconforto na região pélvica, em três dos últimos seis meses, sem evidência de infecção bacteriana são diagnosticados como prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica (CP/CPPS). Dentro deste grupo, podem ser subdivididos em IIIA, no caso de presença de inflamação – definida pela presença de leucócitos nas secreções prostáticas após massagem e no fluido seminal – ou IIIB na ausência de inflamação – definida pela ausência de leucócitos nos fluidos atrás referidos. A CP/CPPS é a mais comum de entre todas as prostatites, contabilizando cerca de 90% das mesmas.

Deste modo, torna-se importante perceber melhor os conceitos relacionados com CP/CPPS. O objectivo deste trabalho é rever e actualizar os conceitos sobre esta patologia frequente. Mais concretamente, pretende reunir os pontos mais importantes, no que toca a resultados, discussão e conclusão de diferentes trabalhos de investigação sobre a fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento da prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica.





## II – AQUISIÇÃO DE EVIDÊNCIA

Foi realizada uma pesquisa da literatura médica mais actual, que se encontra disponível em livros de texto e em duas bases de dados bibliográficas – *PubMed* e *UpToDate*.

Os termos *Prostatitis* e *Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome* foram colocados na pesquisa. A pesquisa não foi delimitada em termos de língua ou data de publicação.

De entre todos os artigos obtidos, foram escolhidos 79, de acordo com a relevância da informação e resultados obtidos no estudo. De um livro de texto foram retiradas duas imagens.



### III – SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

#### III.I – Fisiopatologia

Têm sido elaboradas várias teorias para explicar a fisiopatologia da CP/CPPS. Como é uma síndrome com apresentação clínica heterogénea, acredita-se que diferentes sintomas são explicados por diferentes processos fisiopatológicos. A infecção e a inflamação, as alterações endócrinas e do sistema nervoso, bem como a predisposição genética e alterações anatómicas – disfunção do pavimento pélvico – são hipóteses consideradas como possíveis causas para o desenvolvimento de CP/CPPS.

A teoria da **infecção** tem sido muito estudada, mas ainda não foi totalmente comprovada. De facto, alguns dos sintomas de CP/CPPS são semelhantes aos que ocorrem numa verdadeira infecção prostática (3).

Algumas investigações identificaram microrganismos uropatogénicos, mas apenas em 8% dos doentes com CP/CPPS (4). Um estudo comparou as culturas de bactérias retiradas de biópsias prostáticas de homens com CP/CPPS e homens saudáveis e não encontrou diferenças significativas. Ambos os grupos obtiveram uma alta percentagem de microrganismos isolados, pelo que os autores concluíram que a próstata pode ser colonizada por comensais da uretra. Assim, a presença de bactérias, não está por si associada ao aparecimento de sintomas. (5).

Collins MM *et al.* (6) sugeriram que homens com doenças sexualmente transmissíveis (DST) têm 1,8 vezes mais probabilidade de ter prostatite. No entanto, não foi possível comprovar o papel de microrganismos sexualmente transmissíveis, como *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas Vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* ou *Mycoplasma hominis* (7). Um outro estudo realizado com o objectivo de determinar factores de risco para CP/CPPS, envolvendo 463 doentes e 121 homens saudáveis, sugeriu ainda que existência de história de uretrite é mais prevalente em homens com CP/CPPS, em comparação com homens normais (8).



Recentemente, o *Helicobacter pylori* foi associada à CP/CPPS. Num estudo com 64 homens doentes e 55 homens saudáveis, verificou-se que a seropositividade para anticorpos contra *H. pylori* foi maior nos doentes (76%), do que nos homens sem a doença (62%). Os autores defendem que o desenvolvimento de CP/CPPS, nestes doentes, pode estar relacionada com o papel da resposta imunitária e das citocinas (9).

A teoria da **inflamação** é outra hipótese que também tem sido desenvolvida e testada. A dor de causa inflamatória é provocada por aumento de excitabilidade das fibras sensoriais nociceptivas periféricas pela acção de mediadores inflamatórios. Este aumento da excitabilidade é resultado de alteração da actividade dos canais iónicos das fibras (10). Quando os estímulos não dolorosos se tornam mais intensos, designa-se hipersensibilidade; quando os estímulos se tornam dolorosos, designa-se de alodinia (11).

Pensa-se que algumas citocinas têm um papel importante no desenvolvimento de CP/CPPS, nomeadamente IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (12) (13). Substâncias pró-inflamatórias como NALP, PYCARD e caspase-1 são constituintes da inflamação (*inflammasome*), e promovem a maturação e libertação de citocinas, por exemplo IL-1 $\beta$  e IL-18 (14). Esta inflamação (*inflammasome*) é parte constituinte da imunidade inata e tem capacidade para induzir a cascata da inflamação, da qual fazem parte as citocinas (15). Chih-Shou Che *et al.*, quiseram testar o papel da inflamação no desenvolvimento de CP/CPPS num modelo animal. Dividiram os ratos em quatro grupos de estudo – o grupo controlo, o grupo de ratos doentes com CP/CPPS, o grupo de ratos doentes e tratados e o grupo de ratos apenas tratados. Induziram o aparecimento de CP/CPPS através de *carrageenan*, um polissacarídeo sulfatado, implicado no desenvolvimento de inflamação em modelos animais. A alodinia táctil foi testada no escroto e avaliada com tecnologia adequada. Os ratos foram tratados com CHA – ácido clorogénico, que é um extrato de planta. Os autores do estudo verificaram a presença de alodinia táctil no



escroto, após injeção de *carrageenan* e melhoria da mesma depois de tratados com CHA. De igual modo, registaram que os níveis de IL-1 $\beta$  e caspase-1 aumentaram 362,4% e 62,6%, respetivamente, nos ratos com CP/CPPS e diminuíram nos ratos tratados com CHA, 31,1% e 22,6%, respetivamente. Também a expressão de NALP-1 aumentou nos ratos doentes. Estes resultados confirmam que a sensibilidade perineal à dor está relacionada com a iniciação da cascata da inflamação (15).

Existem outros estudos mais antigos sobre o papel das citocinas pró-inflamatórias no desenvolvimento de CP/CPPS. As citocinas TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  estão aumentadas no líquido seminal de homens com esta síndrome. Esta evidência levanta a possibilidade de a CP/CPPS ser uma doença auto-imune (16).

O papel dos mastócitos na fisiopatologia de CP/CPPS também tem sido avaliado. Estes são células imunitárias que libertam grânulos com mediadores inflamatórios, como histamina, leucotrienos, triptase e *nerve growth factor* (NGF). Este último é um importante mediador da sensibilização periférica e quando os seus níveis estão aumentados aumenta a excitabilidade neuronal. O aumento de NGF e triptase foi verificado em amostras de secreções prostáticas de doentes com CP/CPPS (17).

Joseph D. Done *et al.*, quiseram testar o papel dos mastócitos e do NGF no desenvolvimento de CP/CPPS em modelos animais de prostatite autoimune. No estudo realizado, verificaram que, após indução de prostatite autoimune, aumentou o número de mastócitos e de NGF. Os autores compararam ainda a intensidade da alodinia táctil na região supra-púbica, após indução de prostatite autoimune, em dois grupos de ratos: um grupo normal e um grupo de ratos com deficiência de mastócitos tecidulares, induzida por mutação. Neste último grupo, a dor pélvica não aumentou, ao contrário do grupo de ratos normais. Estas evidências sugerem que, de facto, os mastócitos e seus intermediários podem ter um papel importante na patologia CP/CPPS (17).



Outras descobertas têm sido feitas no campo da hipótese inflamatória. Shahed AR *et al.*, referiram que a prostaglandina E<sub>2</sub> (PgE<sub>2</sub>), produzida no local da inflamação, é essencial na iniciação e manutenção da hiperalgesia inflamatória (18). Esta foi encontrada em concentrações elevadas e a β-endorfina em concentrações baixas, em fluidos prostáticos de doentes com CP/CPPS. Sugeriu-se, então, que o aumento de PgE<sub>2</sub> poderia inibir a produção local de β-endorfina, a hormona relacionada com o bem-estar (18).

Outras hipóteses que expliquem a inflamação em CP/CPPS têm sido estudadas. Há uns anos foi proposta uma teoria que defende que o refluxo de urina para os ductos prostáticos causa inflamação, através da alta concentração de metabolitos contendo purina e pirimidina nas secreções prostáticas (19). Deste modo, pensa-se que a inflamação e os sintomas que provoca são resultado de indução química da inflamação em resposta a substâncias tóxicas.

As **alterações endócrinas**, nomeadamente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, também podem estar relacionadas com o desenvolvimento de CP/CPPS. Anderson *et al.* (20) concluíram que os doentes com CP/CPPS produzem menos 30% de hormonas adrenocorticotrópicas e têm aumento da sensibilidade adrenal, em comparação com os controlos normais. Foram detectados aumentos do nível de cortisol sérico em doentes com CP/CPPS, bem como diminuição do nível basal de ACTH e maior aumento do nível desta hormona em resposta ao stresse, em comparação com homens normais.

A diminuição da actividade da enzima CYP21A2 está relacionada com o desenvolvimento de sintomas de CP/CPPS. O gene de CYP21A2 poderá estar mutado na síndrome de prostatite crónica, do mesmo modo que está mutado na hiperplasia congénita adrenal. A mutação em CYP21A2 provoca deficiência na enzima 21-hidroxilase, que precipita a acumulação de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) (21). Deste modo, Brandon A. Mahal *et al.*, propôs a avaliação desta mutação, de forma indirecta, pesquisando o nível de 17-OHP (21).



A dor é uma experiência sensorial e emocional individual. Na maioria dos casos de dor crónica pélvica a dor é, em parte, causada em função da neuroplasticidade no **sistema nervoso** central. No estágio inicial de CP/CPPS a sensibilização envolve nervos periféricos, no estágio crónico, envolve o sistema nervoso central. A sensibilização periférica ocorre em homens genética e anatomicamente susceptíveis, sendo iniciada por diversos factores como infecção, trauma, excesso de pressão de esvaziamento da bexiga. Podem também ocorrer alterações nas vias aferentes e eferentes do sistema nervoso central. A sensibilização central envolve amplificação de sinais enviados por mecanismos anatómicos e neuroquímicos. Pode também ocorrer neuroinflamação, se houver libertação de substâncias dos nervos, que levam ao aparecimento de substâncias locais inflamatórias, que amplificam a inflamação e as sensações levadas pela via aferente. A dor pode, ainda, ser originária de uma víscera e causar dor e espasmo muscular. Da mesma maneira, impulsos aferentes originários nos músculos podem provocar alterações na espinhal medula, afectando assim, as vísceras (11).

Outra teoria considerada como possível etiologia da prostatite crónica/síndrome da dor pélvica crónica é a **disfunção dos músculos do pavimento pélvico**. Estes músculos estão em íntima relação com os órgãos da cavidade pélvica, nomeadamente a próstata, quer anatomicamente quer em termos de inervação. Num estudo, que envolveu 20 homens com CP/CPPS e 20 homens sem CP/CPPS, foi avaliada a mobilidade dos músculos da região pélvica através de ecografia transabdominal. Tendo em conta, que a bexiga é suportada por estes músculos e as suas fáscias, a tensão da fáscia e a consequente contracção dos músculos, provoca sobreposição destes nas paredes da bexiga. Este movimento foi detectado e quantificado pela ecografia e, finalmente, considerado como indicador da mobilidade dos músculos da região pélvica. Os autores concluíram que os indivíduos com CP/CPPS apresentaram uma diminuição



significativa da mobilidade dos músculos do pavimento pélvico, em comparação com indivíduos saudáveis (15).

Desde a descoberta da importância dos genes, que é inquestionável o papel da **genética** nas diferentes patologias. A predisposição genética é, portanto, também considerada na síndrome CP/CPPS. Foram identificadas diferenças nas sequências de DNA ou polimorfismos, da região promotora de várias citocinas (3).

Acredita-se que a prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica ocorre em homens genética e anatomicamente susceptíveis. Estes homens sofrem a agressão de factores iniciadores de todo o processo, que pode ser infecção, excesso de pressão de esvaziamento da bexiga, diminuição do relaxamento da musculatura pélvica, trauma. A perpetuação dos sintomas pode ser levada a cabo pelo sistema imunitário e inflamatório por processos neurogénicos (11).

Para Michel A. Pontari, a síndrome CP/CPPS tem uma etiologia complexa e multifactorial (figura 1). O homem que desenvolve a síndrome CP/CPPS tem factores de risco, que podem levar ao desenvolvimento de dor crónica. A alteração neurológica, que condiciona todo o desenvolvimento do quadro, sofre alterações por factores imunitários e endócrinos. Como a dor é uma experiência individual, o contexto psicológico modula a dor e permite que a mesma seja interpretada de diferentes maneiras, por diferentes indivíduos (3).

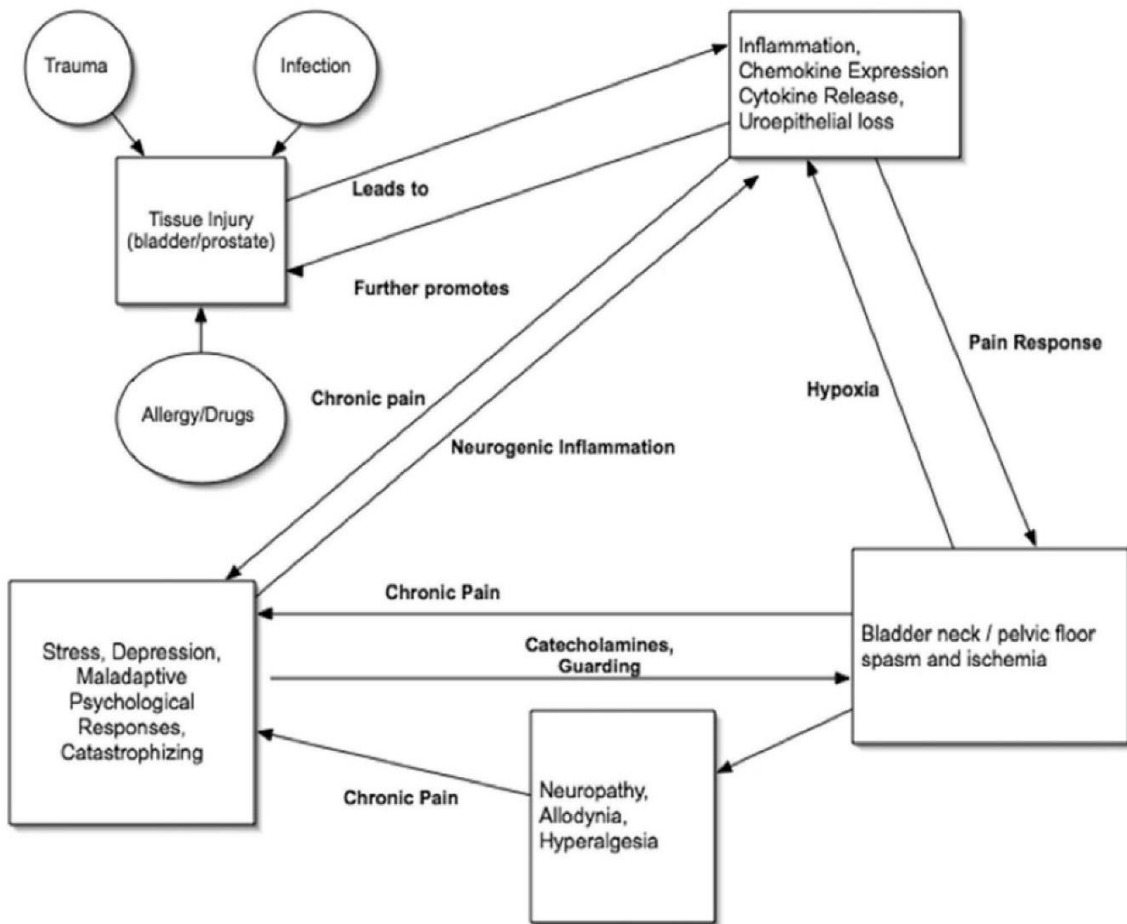


Figura 2 – Etiologia multifatorial da CP/CPPS.

Retirado de World J Urol (2013) 31: 755-760





### III.II – Apresentação Clínica

Os doentes com prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica apresentam dor, sintomas urinários (LUTS de esvaziamento e armazenamento) e por vezes, podem apresentar disfunção sexual, sangue nas secreções prostáticas e sintomas de doenças do foro psiquiátrico. Os sintomas urinários e de disfunção sexual aumentam com a idade. (22)

A classificação do NIH reconhece a dor na região pélvica, como componente principal desta síndrome. A dor pode ocorrer também na região supra-púbica, testículos e pénis. A definição de CP/CPPS exclui a presença de patologias que pudessem explicar os sintomas, como uretrite activa, neoplasia urogenital, doença estrutural do tracto urinário (por exemplo, estenose uretral funcionalmente significativa) e doenças neurológicas que afectam a bexiga. (23)

A apresentação clínica da síndrome de prostatite crónica/dor pélvica crónica é heterogénea, variando de doente para doente e, podendo flutuar ao longo do tempo. A intensidade dos sintomas também varia, podendo alternar durante o dia, exacerbar durante semanas ou meses e ser influenciado pelas alterações climáticas (24). Os sintomas são semelhantes aos que estão associados a doenças como síndrome do cólon irritável, fibromialgia, síndrome da fadiga crónica e outros relacionados com dor crónica. (21)

Quanto ao exame objectivo, os doentes, habitualmente, não apresentam febre, ao contrário das prostatites bacterianas. Devem ser avaliadas as áreas dolorosas, efectuando a inspecção e palpação. O toque rectal deve ser sempre feito, tendo particular relevância a pesquisa de massas, a consistência, o tamanho, os bordos e se está ou não dolorosa. Habitualmente, a próstata está normal ou moderadamente dolorosa, não se apresentando hipertrofiada, edemaciada e muito dolorosa, como nas prostatites bacterianas (79).

Em 1999, o National Institute of Health, desenvolveu um instrumento de avaliação dos sintomas de CP/CPPS, designado de National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom



Index (NIH-CPSI). O NIH-CPSI contém treze itens, que são divididos em três categorias diferentes: dor, sintomas urinários e impacto na qualidade de vida (5). A categoria da dor tem oito itens, relacionados com localização, intensidade e frequência da mesma; os sintomas urinários são questionados em dois itens (um referente a sintomas de armazenamento e outro sobre sintomas de esvaziamento) e o impacto na qualidade de vida tem três itens. A pontuação do domínio da dor varia de 0 a 21, dos sintomas urinários de 0 a 10 e da qualidade de vida de 0 a 12. A pontuação máxima total possível é 43. Quanto mais alta a pontuação, mais severos são os sintomas. O NIH-CPSI é um instrumento de avaliação muito útil na prática clínica. (26) (22).

Num estudo, envolvendo 524 pacientes, verificou-se que os sintomas mais específicos para o diagnóstico de CP/CPPS eram a dor/desconforto no períneo ou durante a ejaculação. Uma pontuação  $\geq 4$  no domínio da dor era o limite para distinguir doentes com CP/CPPS dos normais e estes dos doentes com hipertrofia benigna da próstata (21) (22). Uma pontuação  $\geq 8$  no domínio da dor indica presença de sintomatologia moderada a severa (27). Assim, segundo estes resultados, um doente com CP/CPPS é diagnosticado pela presença de uma pontuação  $\geq 4$  no domínio da dor e pela existência de dor no períneo ou durante a ejaculação (21) (28).

Um estudo envolvendo 1273 homens, com uma idade média de 57,6 anos, definiu a presença de sintomas de CP/CPPS através do critério de NIH-CPSI, supra citado. Destes, 10,4% apresentavam sintomas, metade dos quais (5,6%) com intensidade moderada a severa. Os homens mais novos revelaram-se mais propensos a apresentarem estes sintomas: 16,3% dos homens com idade inferior a 50 anos e apenas 7,3% com idade superior a 60 anos. Concluiu-se ainda que os sintomas urinários, aferidos por NIH-CPSI, têm pontuação mais elevada em homens com sintomas de CP/CPPS. Do mesmo modo, homens com CP/CPPS apresentam pontuações mais altas, no domínio relacionado com a qualidade de vida, sugerindo que esta síndrome afecta negativamente a vida do doente (29).



Judith A. Turner *et al.*, concluíram que doentes com o primeiro episódio de CP/CPPS são menos propensos a apresentar sintomas recentes nas consultas seguintes, do que doentes com episódios recorrentes. Do estudo que realizaram, envolvendo 286 doentes, concluíram que ao fim de um ano de seguimento cerca de metade dos que apresentavam episódios recorrentes e apenas um terço dos doentes no primeiro episódio apresentaram sintomas no último mês. Um doente que teve mais do que um episódio de CP/CPPS tem 2,2 vezes mais probabilidade de apresentar sintomas nos últimos três meses a um ano, do que doentes que tenham tido apenas um episódio (30).

Quanto aos factores preditivos de sintomas ao fim de um ano, valoriza-se a pontuação inicial no questionário NIH-CPSI e o número de episódios de CP/CPPS. A idade, a duração dos sintomas, a raça, o nível de escolaridade ou a presença de sintomas urinários não são considerados importantes predictores (30).

### **O sistema UPOINT**

O sistema UPOINT foi concebido para classificar os doentes com dor pélvica crónica e para ajudar a entender a etiologia e, conseqüentemente, guiar a terapia. Este sistema apresenta seis fenótipos clínicos: **U** (sintomas urinários), **P** (alterações psicossociais), **O** (alterações orgânicas específicas), **I** (infecção), **N** (neurológico/sistémico) e **T** (sensibilidade – “tenderness”- dos músculos). Cada um destes domínios está associado a um mecanismo específico que desenvolve ou propaga os sintomas e a uma terapia em concreto. (31)

Foi realizado um estudo, envolvendo 90 doentes com diagnóstico de prostatite tipo III, com o objetivo de determinar o fenótipo dos doentes, através do sistema UPOINT e de avaliar a frequência de cada domínio do sistema presente nos indivíduos e o efeito na intensidade dos sintomas. A maioria dos doentes apresentou entre um e três domínios positivos, mas 22% dos doentes apresentaram quatro ou mais domínios positivos. Os autores do estudo concluíram



ainda que a duração dos sintomas está relacionada com o número de domínios positivos. A intensidade dos sintomas, avaliada pela escala NIH-CPSI, está relacionada com o número de domínios positivos.

No que diz respeito à pontuação total da escala NIH-CPSI, os domínios que estão associados a melhores pontuações são os sintomas urinários, as alterações psicossociais, a parte neurológica e as alterações específicas de órgão. A pontuação relativa à dor aumenta quando são positivos os domínios psicossocial, neurológico e sensibilidade dos músculos pélvicos, reforçando, assim, a ideia de que os factores extraprostáticos estão também relacionados no desenvolvimento e propagação da dor (31).

### **O componente psicológico e o impacto na qualidade de vida**

Tanto a parte física como a parte psicológica influenciam negativamente a qualidade de vida. Clark and Treichler *et al.* (32) demonstraram que a glândula prostática responde a estimulação emocional, através do sistema nervoso autónomo. A estimulação deste sistema pelo stress provoca um efeito em cascata, afectando todos os órgãos, em proporções diferentes. Também as alterações celulares e moleculares podem ser induzidas pelo stress e problemas psicológicos. (33) Doentes com depressão têm níveis baixos de interleucina-10 nas células mononucleares de sangue periférico (34). Nos testes de saúde psicológica, os doentes com CP/CPPS têm pontuações mais baixas que doentes com diabetes mellitus e insuficiência cardíaca congestiva (35).

A depressão e a tendência para a dramatização (*pain catastrophizing*) estão presentes em muitos doentes com CP/CPPS. Alguns investigadores propuseram que a dramatização poderá activar centros de atenção e inibir a supressão da dor, levando à dor crónica (37).

O doente que dramatiza é mais insatisfeito e o tratamento é, frequentemente, menos bem sucedido (16). Estes doentes apresentam dor mais intensa que em outras síndromes de dor



crónica, disfunção erétil e conseqüentemente, pior qualidade de vida. Dean A. Tripp *et al.*, verificaram ainda que depressão e sintomas urinários associam-se por separado com a dor de CP/CPPS: os sintomas urinários associam-se apenas aos aspectos sensoriais da dor (isto é, dor descrita em termos de sensações físicas, como latejar) enquanto a depressão se associa apenas à “dor afectiva” (isto é, dor que é descrita em termos emocionais, como horrível) (38). A intensidade e frequência da dor são mais importantes do que a localização da mesma (39).

Além da depressão e da dramatização, outros distúrbios do foro psiquiátrico podem ser encontrados em doentes que apresentam CP/CPPS, como ansiedade e a hipocondria, distúrbio de identidade e histeria. Uma questão interessante é se o problema crónico pode provocar o distúrbio psiquiátrico ou se o distúrbio tem um papel fulcral no desenvolvimento da doença (33). No entanto, um estudo demonstrou que apenas um quarto dos doentes com Síndrome de Dor Pélvica Crónica apresenta alta tendência para a dramatização. Assim, a maioria dos doentes desenvolve estratégias de *coping*, a nível cognitivo e comportamental, que lhes permite enfrentar a situação (25).

O apoio da companheira é também um factor importante na vivência da dor. Quanto maior o nível de apoio da companheira, menor a dor e a disfunção apresentada pelo doente. Os doentes que têm pouco apoio da companheira apresentam pontuações mais baixas nos testes de saúde mental (40). O apoio da companheira influencia também a parte biológica, uma vez que, o nível de apoio e atenção estão relacionados com os níveis de IL-6 e IL-10 no plasma seminal (3).



## A disfunção sexual

A prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica tem um impacto negativo na função erétil (22). Homens com CP/CPPS são mais propensos a ter disfunção erétil, dor a ejacular e ejaculação prematura (41).

Vários estudos referem que a prevalência de disfunção erétil em doentes com CP/CPPS situa-se entre 15 e 40,5% (41).

Um estudo realizado em Viena, Áustria, averiguou a função erétil de 1765 doentes, aplicando a escala International Index of Erectile Function-5, que estuda a qualidade da mesma. Nos homens sem CP/CPPS a pontuação da escala foi  $20,6 \pm 0,6$ , enquanto que homens com sintomas ligeiros apresentaram pontuação de  $18,3 \pm 0,7$  e em homens com sintomas moderados/severos, não passou de  $16,5 \pm 1,1$ , sugerindo pior função erétil. Os autores referiram ainda que doentes com piores pontuações na escala NIH-CPSI tinham 8,3 vezes mais probabilidade de apresentarem disfunção erétil (42).

A disfunção sexual nestes doentes poder-se-á dever a alteração dos mecanismos vasculares, endócrinos, neurogénicos e psicogénicos. A insuficiência vascular arterial, causada por compressão extrínseca devido a espasmo do pavimento pélvico, pode ser uma explicação. O hipogonadismo, alteração nos receptores e na regulação das hormonas sexuais, defeito na hormona 21-hidroxilase, bem como alteração dos níveis das hormonas libertadas pela glândula supra-renal, podem ser a explicação para o mecanismo endócrino. A etiologia neurogénica também é considerada importante, uma vez que sendo a erecção um evento neurovascular, diversas lesões no sistema nervoso, central e periférico, podem causar disfunção erétil. O contexto psicológico, importante no caso da CP/CPPS, é também preponderante no desenvolvimento de disfunção erétil. O stresse, a depressão, as fracas estratégias de *coping*, bem como a percepção da dor e a repercussão psicológica da mesma, contribuem para a disfunção erétil. (41)



Tendo em conta a associação entre disfunção sexual e síndrome de dor pélvica crónica, foi proposta a inclusão de um novo domínio no sistema UPOINT, que passaria a ser UPOINTS – disfunção sexual. Alguns estudos mostraram ser mais vantajoso a utilização deste novo modelo UPOINTS (43).

### **O papel da alimentação**

A associação da alimentação com as doenças é, hoje em dia, muito falada e difundida na prática clínica diária, mas no caso de CP/CPPS, está pouco retratada na literatura. Foi realizado um estudo com 95 doentes de CP/CPPS para avaliar a associação entre sintomas e alimentação praticada, particularmente os alimentos que agravam e melhoram os sintomas. Dos alimentos questionados, a comida picante foi indicada como a mais agravante dos sintomas, seguida de café, pimenta, bebidas alcoólicas e chá. A bebida descafeinada revelou menos impacto nos sintomas do que as bebidas com cafeína, evidenciando o possível papel da cafeína na exacerbação de sintomas. Os alimentos que mais se associaram ao alívio de sintomas foram o docusato, *pysllium*, água e *policarbofílico*. Concluiu-se que os doentes que apresentam pontuações mais altas nos questionários sobre sintomas têm tendência para apresentar maior sensibilidade a determinados alimentos. (44)



### III.III – Diagnóstico: Diagnóstico diferencial e meios complementares de diagnóstico

A prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica é um diagnóstico de exclusão (45). Deste modo, perante o conjunto de sintomas e sinais típicos de CP/CPPS é necessário excluir outras possíveis causas, como uretrite activa, neoplasia urogenital, doença estrutural do tracto urinário (por exemplo, estenose uretral funcionalmente significativa) e doenças neurológicas que afectam a bexiga (23). A principal dúvida reside entre diagnóstico de prostatite bacteriana crónica ou prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica (79).

A história clínica, incluindo a realização do questionário NIH-CPSI pelo doente, e o exame físico são pontos essenciais no diagnóstico. No entanto, para a exclusão de outras patologias é necessário efectuar determinados exames complementares de diagnóstico.

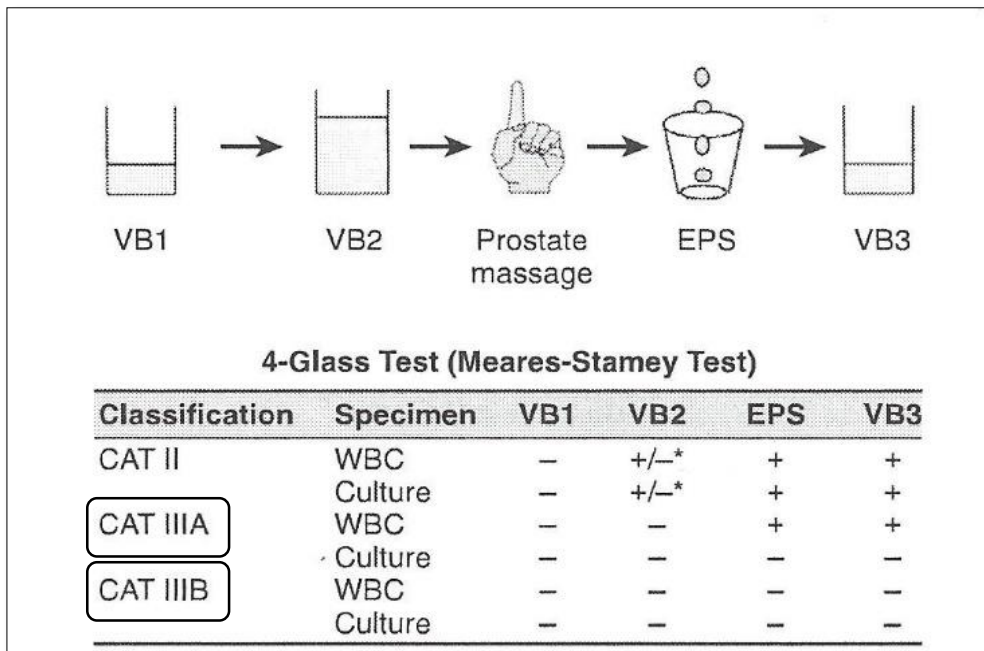
A realização de sumária de urina e urocultura são essenciais para descartar a presença de infecção do tracto urinário. O teste de Mears-Samley – *Four Glass Test* normalmente não é realizado na CP/CPPS, mas é um passo essencial para o diagnóstico ou exclusão de prostatite bacteriana. Este teste é realizado através da colheita dos primeiros 10 ml de urina (Voided-Bladder 1), da urina intermédia (VB2), de seguida é realizada a massagem prostática e recolhidas as secreções prostáticas (EPS) e por fim, recolhe-se os primeiros 10 ml de urina (VB3) após a massagem prostática. Todas estas amostras são analisadas microscopicamente para a presença de microrganismos. O diagnóstico de prostatite bacteriana acontece quando há presença de microrganismos, exclusivamente, em EPS ou VB3, ou, quando são encontrados microrganismos dez vezes mais do que o nível superior normal, nas amostras VB1 e VB2. Um método mais simples e mais frequentemente utilizado, designado *Two Glass Test*, compara apenas VB3 e VB2. Se VB3 for positiva e VB2 negativa faz-se o diagnóstico de Prostatite Bacteriana Crónica; se VB2 for negativa e VB3 negativa para microrganismos, mas positiva





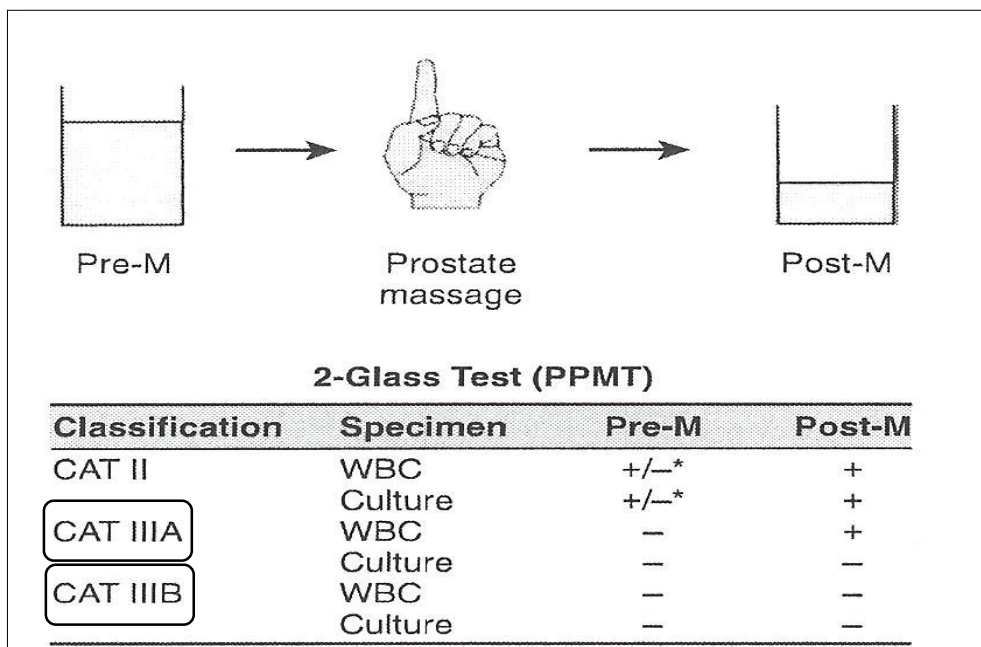
em leucócitos, o diagnóstico é prostatite IIIA; se ambos forem negativos é considerada prostatite IIIB (79).

Outros exames complementares de diagnóstico podem ser considerados, como por exemplo, o estudo urodinâmico, para avaliar a existência de alteração funcional da bexiga, uretra ou da musculatura do pavimento pélvico (46). A realização de uma TC abdominal pode ser importante para excluir a presença de processos intra-abdominais, quando existe concomitantemente dor abdominal; bem como ecografia do escroto, quando há dor testicular (79).



**Figura 2** – Esquema do *Four-Glass Test*.

Retirado de Campbell-Walsh Urology 10th Edition (80).



**Figura 3** – Esquema do *Two-Glass Test*.

Retirado de Campbell-Walsh Urology 10th Edition (80).



### III.IV – Tratamento

A prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica é uma entidade clínica complexa e heterogénea, quer na fisiopatologia quer na apresentação clínica. Deste modo, o tratamento é um constante desafio.

Em relação à terapêutica farmacológica, pode ser utilizado um conjunto variado de fármacos, sendo que alguns são utilizados há vários anos e outros estão, ainda, em estudo.

Os fármacos mais frequentemente prescritos são os antibióticos, os bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos e os anti-inflamatórios. Estes são considerados fármacos de primeira linha e a terapêutica é apelidada de 3 As. Um estudo recente comparou os resultados de 19 ensaios de placebo versus terapêutica dos 3 As e concluiu que este tratamento oferece benefícios significativos a certos doentes. Os autores verificaram que a combinação de antibióticos e bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos melhora a pontuação total do questionário de sintomas, em comparação com placebo. Os anti-inflamatórios foram considerados a melhor terapia e os bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos os segundos mais eficazes. Os anti-inflamatórios não esteróides e a fitoterapia foram as melhores drogas anti-inflamatórias (47).

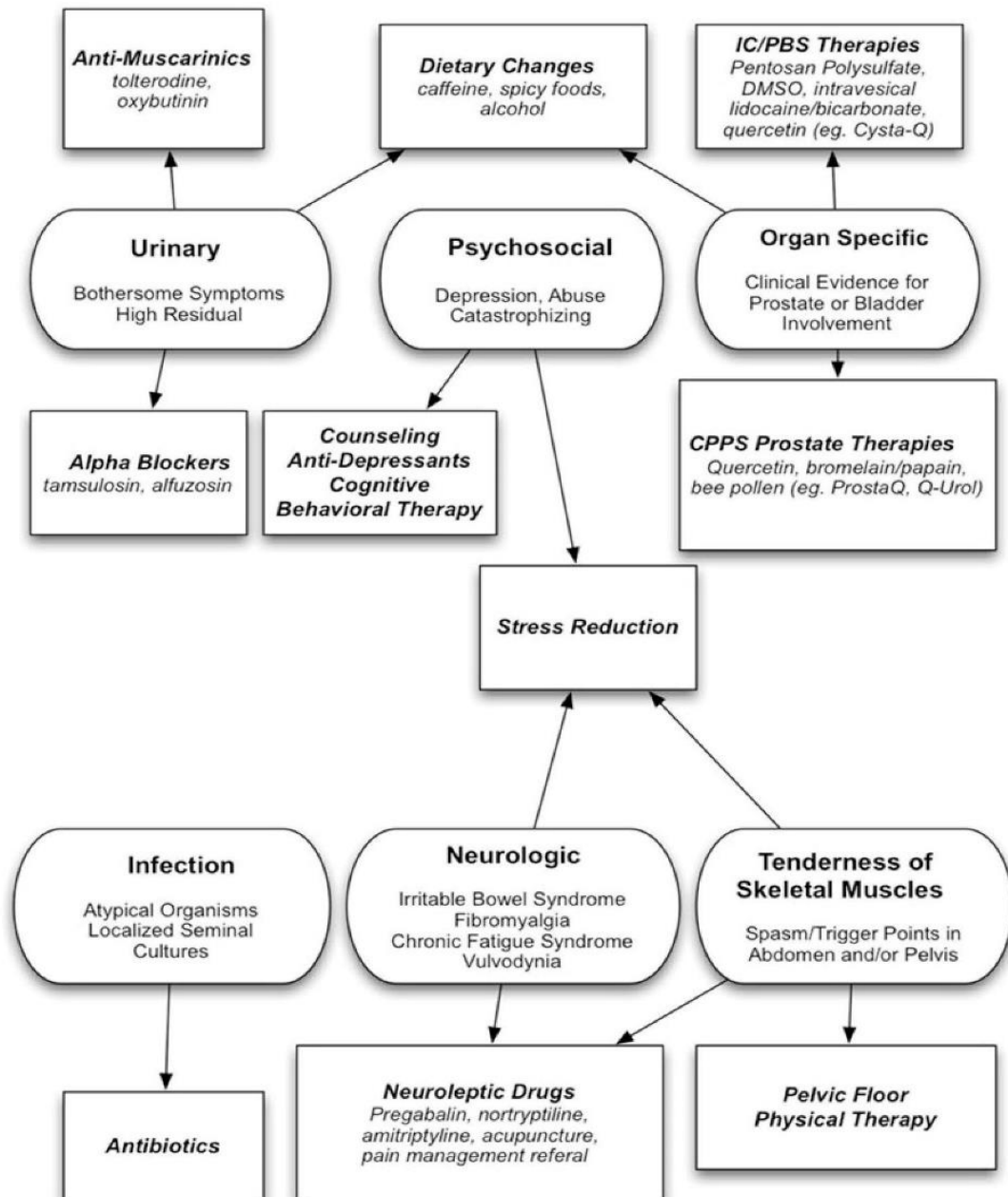
Frequentemente a monoterapia não resulta no tratamento de CP/CPPS. Apenas um terço dos doentes tratados em monoterapia, com diversos fármacos de forma sequencial, apresentaram melhoria ligeira dos sintomas ao fim de um ano (48). Deste modo, a terapêutica multimodal deve ser a opção, especialmente nas situações em que a terapia inicial falha (48).

O modelo UPOINT foi criado para facilitar o diagnóstico e para orientar o tratamento. Como foi referido anteriormente, este modelo permite que a terapêutica seja direccionada pelo fenótipo dominante. Assim, por exemplo, se o parâmetro *Infection* estiver presente no doente, a terapêutica deverá passar pela antibioterapia; do mesmo modo, se a parte *Psychosocial* for preponderante, a terapia cognitivo-comportamental e a redução do stresse deverão ser pontos-



chave do tratamento. Se o doente apresentar vários fenótipos, deve ser aplicada uma terapêutica multimodal (49). A figura número 2 apresenta esquematicamente a terapêutica baseada no modelo UPOINT.

Num estudo de Daniel A. Shoskes *et al.* (50) com 100 doentes com diagnóstico de CP/CPPS submetidos a terapêutica multimodal UPOINT, cerca de 84% obtiveram uma melhoria dos sintomas, traduzida por uma diminuição de, pelo menos, seis pontos da escala de NIH-CPSI. Dos 100 doentes, 51 tiveram uma melhoria de 50% ou mais na pontuação total e 84 doentes melhoraram 25% ou mais. Comparando com a fase anterior ao tratamento, todas as pontuações dos domínios da escala NI-CPSI melhoraram.



**Figura 4** – Os Domínios do modelo UPOINT e as terapias associadas a cada um deles.

Retirado de World J Urol (2013) 31: 755 - 760



## Antibioterapia

Apesar de se identificar bactérias em apenas 8% dos doentes com CP/CPPS, os antibióticos são frequentemente prescritos na CP/CPPS. As fluoroquinolonas são o grupo de antibióticos mais usado, sendo geralmente administradas durante cerca de quatro a seis semanas. A melhoria dos sintomas em doentes com CP/CPPS medicados com este antibiótico poderia sugerir que o fármaco tem um papel importante na erradicação dos microrganismos patogéneos. No entanto, como referido, não está provado a relação entre infecção e CP/CPPS, sugerindo que o papel anti-inflamatório deste antibiótico é mais importante do que a acção antimicrobiana (4).

Um estudo comparou a eficácia da levofloxacina (500 mg/dia) com placebo, durante seis semanas de tratamento e concluiu que os dois grupos registaram melhoria de sintomas ao longo do tempo, não se verificando diferença estatisticamente significativa entre ambos. No entanto, o número reduzido de doentes envolvidos no estudo – 80 – poderia não permitir a identificação de diferenças estatisticamente significativas (51). Outros estudos revelaram que, apesar de os antibióticos proporcionarem melhoria em alguns sintomas, não conferem melhoria estatisticamente significativa, comparativamente com placebo (52). Um desses, envolveu 196 doentes e testou a eficácia de ciprofloxacina 500 mg *versus* um bloqueador- $\alpha$ , a tansulosina e placebo. Os autores verificaram que a melhoria de sintomas foi mínima, pelo que não houve diferença estatisticamente significativa entres os grupos tratados com ou sem ciprofloxacina (53). Deste modo, os antibióticos não são recomendados em primeira linha em monoterapia, particularmente em doentes em que a toma anterior tenha falhado (52).



## Bloqueadores $\alpha$ -adrenérgicos

Os bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos como a terazosina, a alfuzosina, doxazosina e tansulosina são prescritos para o alívio de sintomas tipo LUTS, em patologias como HBP (54). A actuação deste grupo de fármacos no alívio da sintomatologia está relacionada com o relaxamento da próstata, uretra e músculo liso da bexiga, aumentando o fluxo urinário e diminuindo a obstrução (54). Actualmente fazem parte do grupo de fármacos mais prescritos para o tratamento de CP/CPPS, apesar de nem todos os estudos provarem a sua eficácia (55).

Um estudo já referido sobre a avaliação da eficácia de ciprofloxacina, englobou também grupos de tratamento com tansulosina, tansulosina + ciprofloxacina e grupo placebo. Este não demonstrou melhoria estatisticamente significativa entre os doentes a quem foi administrado tansulosina e os doentes a quem não foi administrado (53).

J. Curtis Nickel *et al.*, quis testar a eficácia de alfuzosina *versus* placebo, num conjunto de 272 homens com diagnóstico de CP/CPPS. Os doentes receberam aleatoriamente 10 mg de alfuzosina por dia ou placebo durante doze semanas. Este estudo não mostrou eficácia da alfuzosina em relação ao placebo, uma vez que 49,3% dos doentes em ambos os grupos de tratamento, apresentaram melhoria dos sintomas. Do mesmo modo, o ratio de resposta foi semelhante ao longo do tempo: 34,8% no grupo de tratamento com alfuzosina e 33,6% no grupo placebo (56).

No entanto, vários outros estudos, envolvendo diferentes bloqueadores- $\alpha$  mostraram resultados positivos no tratamento da CP/CPPS. Um mais recente, com 100 doentes divididos em dois grupos de tratamento, receberam ao acaso tansulosina 0,2 mg por dia ou placebo, durante seis meses. Os autores verificaram melhoria modesta, mas satisfatória, na diminuição dos sintomas, aferidos por NIH-CPSI: diminuição de  $7,5 \pm 1,9$  pontos, no grupo tratado com a substância activa e  $4,0 \pm 2,3$  nos doentes tratados com placebo (57).



Cheah PY *et al.*, testou a eficácia de terazosina no tratamento de CP/CPPS. Recrutou 43 doentes para durante catorze semanas receberem, aleatoriamente, 1 a 5 mg por dia de terazosina de forma crescente, ou placebo. A terazosina mostrou ser superior ao placebo, na medida em que, no grupo de tratamento com terazosina 56% a 60% dos doentes apresentaram melhoria dos sintomas (58).

### **Anti-inflamatórios**

A possibilidade de esta síndrome ter, em determinados doentes, um componente imunitário ou inflamatório, abriu a porta para a investigação da eficácia dos corticosteróides, no tratamento de CP/CPPS. Um estudo avaliou a terapêutica com diferentes dosagens de prednisolona, durante um curto período de tempo (cerca de 28 dias), comparando-a com placebo. Estes fármacos não se revelaram eficazes na melhoria de sintomas, mas o estudo incluiu um número muito pequeno de doentes para ser significativo (41).

Outras substâncias foram investigadas, nomeadamente os inibidores selectivos da COX-2, como o celecoxib. Zhao WP *et al.*, mostraram que este fármaco é muito superior ao placebo. Os 64 doentes envolvidos foram divididos aleatoriamente em dois grupos que receberam, celecoxib ou placebo, durante seis semanas. O grupo de doentes tratados com celecoxib apresentou redução estatisticamente significativa dos sintomas: de  $23,91 \pm 5,27$  para  $15,88 \pm 2,51$  na pontuação total de NIH-CPSI. No grupo placebo a redução foi menor:  $24,25 \pm 5,09$  para  $19,50 \pm 2,50$ . De referir que os parâmetros dor e qualidade de vida mostraram também redução significativa (59).

Alguns fármacos, prescritos noutras síndromes, como por exemplo, a cistite intersticial/síndrome dolorosa da bexiga, poderão ser prescritos na CP/CPPS. O montelukast, que é um antagonista dos leucotrienos, diminui a inflamação na asma e está preconizado nas





síndromes referidas atrás (11). Da mesma maneira, o pentosanpolisulfato, reparador de lesão do glicosaminoglicano da parede da bexiga, poderá ser também prescrito na CP/CPPS (11).

### **Agentes neuromoduladores**

Considerando a possibilidade de que a dor possa ser de origem neuropática, muitos têm sido os fármacos propostos, usados já noutras síndromes de dor crónica. A utilização de anti-epiléticos na CP/CPPS tem sido alvo de vários estudos (60). Os anti-epilépticos mostraram já serem eficazes na dor neuropática diabética e na nevralgia herpética (11).

A pregabalina é um anti-epiléptico que actua na subunidade  $\alpha 2\delta$  dos canais de cálcio no cérebro e na medula espinhal, reduzindo o influxo de cálcio e, conseqüentemente, inibindo a libertação de neurotransmissores excitatórios (11). O uso de pregabalina não mostrou ser superior ao tratamento com placebo na melhoria dos sintomas, mais precisamente, na melhoria da pontuação total do questionário NIH-CPSI. Mostrou apenas ser superior ao placebo, na melhoria de sintomas individuais, ou seja, na melhoria da pontuação de alguns domínios do NIH-CPSI, nomeadamente dor, sintomas urinários e qualidade de vida em geral. No entanto, a pregabalina não foi superior ao placebo no que concerne à melhoria de sintomas de ansiedade e depressão, sexuais e alguns sintomas físicos (60). Ambos os tipos de tratamento, pregabalina ou placebo, apresentam efeitos secundários, no entanto, o primeiro fármaco revelou maior número de eventos adversos neurológicos.

### **Inibidores da $\alpha$ -5-redutase**

Os sintomas do tracto urinário inferior, quer sintomas de esvaziamento quer de armazenamento, estão presentes em muitos doentes com CP/CPPS. Os inibidores da  $\alpha$ -5-redutase, como a finasterida, são prescritos para o tratamento de sintomas urinários em entidades clínicas como a hipertrofia benigna da próstata (HBP). Deste modo, vários estudos



foram realizados com o intuito de avaliar a eficácia destes fármacos no tratamento de CP/CPPS. Um estudo antigo com 41 doentes comparou a eficácia da finasterida em relação ao placebo, dividindo os doentes nestes dois grupos de tratamento. Os autores do estudo concluíram que este fármaco é eficaz no tratamento de CP/CPPS. Verificaram, mais concretamente, que o grupo de tratamento com Finasterida obteve melhoria de sintomas, avaliados pela escala de NIH-CPSI. De notar que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas da intensidade da dor nos dois grupos (61). Assim, o tratamento com finasterida não é proposto para o tratamento de CP/CPPS em monoterapia. A exceção é feita se o doente apresentar também HBP.

### **Alopurinol**

Com base na hipótese de que a CP/CPPS pode ser causada, em alguns casos, por refluxo de urina para os ductos prostáticos e consequentemente, inflamação dos mesmos, devido às altas concentrações de purinas e pirimidinas nas secreções prostáticas, foi proposto a utilização de alopurinol no tratamento de doentes com esta síndrome. Um estudo randomizado e controlado de alopurinol *versus* placebo, envolvendo 54 doentes, mostrou melhoria de sintomas, grau de dor e parâmetros bioquímicos no grupo de tratamento com alopurinol e foi recomendado pelos autores para o tratamento de CP/CPPS. No entanto, o desenho deste estudo já foi criticado bastante criticado por outros autores (62).

### **Toxina Botulínica**

A toxina botulínica tipo A (BTX-A) tem sido utilizada no tratamento de várias Síndromes de Dor Crónica. Esta neurotoxina, com alta afinidade para receptores de acetilcolina, provoca inibição pré-sináptica da libertação de acetilcolina, resultando em paralisia muscular. Pensa-se também que a BTX interfere na regulação das vias da dor.



Henry *et al.*, quiseram testar a eficácia de BTX-A no tratamento de doentes com CP/CPPS. O estudo com 29 doentes envolveu dois grupos de tratamento: um grupo injectado com BTX-A, no corpo perineal e o outro grupo injectado com solução salina, também no corpo perineal (grupo controlo). Os autores concluíram que existiu uma diferença significativa no ratio de resposta, comparando o grupo de tratamento com BTX-A (31%) e o grupo controlo (13%). No entanto, verificaram que a melhoria clínica baseada no resultado total dos questionários NIH-CPSI não é significativa, mas o domínio da dor apresentou melhoria significativa no grupo de tratamento com BTX-A. Os efeitos secundários apresentados não foram relevantes. Assim, os autores do estudo propõem o uso desta substância no tratamento da dor de doentes com CP/CPPS (63).

Um estudo mais antigo avaliou o resultado de injeção peri-esfínctérica de toxina botulínica tipo A, em onze doentes com diagnóstico de CP/CPPS. Os autores do estudo concluíram que, após a injeção, os doentes apresentaram melhoria dos sintomas, nomeadamente alívio da dor e da hiperalgesia/hipersensibilidade uretral (64).

### **Outros Fármacos**

Os antidepressivos tricíclicos, nortriptilina, amitriptilina e imipramina, bloqueiam os canais iónicos de sódio e inibem a recaptação de serotonina e noradrenalina.

Estes antidepressivos são utilizados também em outras síndromes de dor crónica, pelo que foram também propostos para tratamento de CP/CPPS, uma vez que o componente psicológico é muito marcado nesta síndrome. Estes antidepressivos provocam sedação e efeitos anticolinérgicos. A sedação é menos marcada com a nortriptilina. Os efeitos anticolinérgicos podem ser benéficos em doentes com polaquiúria. No entanto, os doentes que não apresentam aumento da frequência urinária podem ser mais propensos a desenvolver retenção urinária, em



consequência da toma destes fármacos. A imipramina é, particularmente, benéfica em doentes com aumento da frequência urinária acompanhada de urgência miccional (11).

O opióide tramadol, inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina, mostrou ser eficaz na dor neuropática diabética. Por isso, foi também proposto para tratamento de CP/CPPS, considerando que o sintoma major desta síndrome, a dor, possa ser de origem neuropática (11).

Para o tratamento da espasticidade muscular, fármacos como ciclobenzaprina e tizanidina têm sido utilizados. A monitorização da função hepática é essencial. Algumas Benzodiazepinas poderão ser utilizadas (11).

### **Fitoterapia**

A fitoterapia consiste no uso de extractos de plantas para fins medicinais. Tem ganho cada vez mais força e vários estudos têm sido realizados, no sentido de averiguar a sua eficácia no tratamento de CP/CPPS. Os extratos mais utilizados são quercetina, pólen e *Serenoa repens*. A quercetina é um bioflavonoide polifenol encontrado no vinho, chá verde e cebolas, e apresenta propriedades anti-oxidantes e anti-inflamatórias, capazes de inibir a cascata da inflamação (65). Shoskes DA *et al.* (66) quiseram testar a eficácia de quercetina 500 mg *versus* placebo. Os 39 doentes foram divididos nestes dois grupos de tratamento, durante um mês e as pontuações da escala NIH-CPSI foram comparadas, antes e após o tratamento. Concluíram que os doentes recebendo quercetina melhoraram significativamente em comparação com o grupo placebo, apresentando uma redução de 21.0 para 13.1 no CPSI. No fim do estudo, foi administrado Prosta-Q a um grupo adicional de 17 doentes. Este produto é uma preparação comercial, que contém quercetina com bromelaína e papaína, conhecidas como enzimas digestivas que aumentam a absorção de quercetina. Os autores verificaram que 82% dos doentes melhorou 25% ou mais no NIH-CPSI.



Um estudo recente realizado por Wagenlehner FM *et al.* (67) procurou avaliar a eficácia de cernilton, extrato de pólen. Os 139 doentes foram divididos em dois grupos de tratamento – o grupo de tratamento com cernilton e o placebo. No grupo de tratamento com cernilton, 70,6% melhoraram pelo menos 25% ou diminuíram 6 pontos na escala NIH-CPSI. Esta melhoria foi considerada significativa, comparando com o grupo placebo, em que a mesma situação só aconteceu a 50% dos doentes. Os parâmetros dor e qualidade de vida apresentaram uma melhoria particularmente significativa.

A cascata da inflamação pode ser um alvo de tratamento importante. O tratamento de ratos com CHA, que é um extracto de plantas, mostrou-se eficaz na redução de alodinia táctil escrotal, bem como redução das citocinas inflamatórias, como IL-1 $\beta$ . Os autores propuseram que o mecanismo de actuação poderá ser a diminuição de pro-IL-1 $\beta$  e, conseqüentemente, a inflamação e a dor. (15).

### **Técnicas cirúrgicas**

Dentro das técnicas cirúrgicas, pode ser usada a terapia de ablação transuretral por agulha (TUNA). Esta técnica mostrou estar relacionada com redução de sintomas de CP/CPPS, em especial a dor, bem como a redução da necessidade de medicamentos. S. Aaltomaa *et al.*, concluíram que, apesar destes benefícios, não é uma terapia curativa, apenas de melhoria da sintomatologia (68).

### **Terapias físicas - Neuromodulação**

A neuromodulação é uma técnica que envolve estimulação eléctrica do sistema nervoso. É já aplicada com sucesso no tratamento de dores crónicas, nomeadamente, migraine, angina de peito e dor neuropática e, actualmente, é cada vez mais estudada para aplicação no tratamento de CP/CPPS. A teoria em que é baseada esta técnica refere que a colocação de um



estímulo eléctrico exógeno vai alterar o estímulo original do sistema nervoso e mudar a percepção da dor. Existem várias técnicas de aplicação do estímulo, entre as quais a estimulação nervosa percutânea, que pode ser aplicada no nervo tibial (69).

A aplicação da **estimulação eléctrica percutânea nervosa** começou há já alguns anos e existem duas teorias que procuram explicar a sua acção. Uma das teorias refere que na espinal medula, mais concretamente no corno posterior, existe um local de entrada que controla ou regula o fluxo de mensagens de dor nas vias ascendentes e descendentes, que partem do cérebro, reduzindo, assim, a percepção da dor (70).

Outra teoria proposta refere que a estimulação eléctrica percutânea nervosa promove a libertação de endorfina no cérebro, que é uma hormona ligada ao bem-estar (71).

Um estudo recente avaliou a aplicação de estimulação eléctrica percutânea nervosa nos doentes com CP/CPPS refractária e concluiu que o uso desta técnica após doze semanas de tratamento, teve sucesso em quase 50% dos doentes, dos quais 70% mantiveram o efeito positivo durante 44 meses. No entanto, são necessários estudos randomizados e controlados com placebo para assegurar a eficácia deste método (72).

A **terapia electromagnética** também tem sido estudada. Um estudo comparou dois grupos: um tratado com cadeira eletromagnética e o outro com placebo. A terapia consistiu em uma sessão de 15 minutos com frequência de 10 Hz e outra sessão de 15 minutos com frequência de 50 Hz, quatro vezes por semana, durante quatro semanas. Verificou-se uma melhoria significativa dos sintomas, no grupo tratado com terapia eletromagnética, três meses e um ano depois do tratamento. Os sintomas urinários e a dor mostraram melhoria significativa neste grupo, sendo que a diminuição da dor foi ainda mais marcada. Não foram encontrados efeitos secundários significativos. A escala NIH-CPSI não foi utilizada por não se encontrar ainda em utilização, à data deste estudo. Os autores concluíram que este tratamento é seguro e eficaz no tratamento de CP/CPPS.



A **terapia de ondas de choque extracorporais (ESWT)** é uma outra modalidade de tratamento de CP/CPPS, dentro das terapias físicas. Um estudo recente envolveu 60 doentes, que foram organizados em dois grupos de tratamento: o grupo de tratamento com ondas de choque de baixa densidade energética (ESWT) e o grupo placebo. Os parâmetros avaliados foram a dor, a qualidade de vida, a função erétil e micção. A dor foi inferida através de escalas, como NIH-CPSI. Em relação aos resultados deste estudo, todos os parâmetros apresentaram melhoria estatisticamente significativa no grupo de tratamento com ESWT. O resultado da escala NIH-CPSI melhorou continuamente 16,7%, ao longo do follow-up que durou doze semanas. Já no grupo placebo, os parâmetros mantiveram-se iguais ou pioraram. Esta técnica não apresenta efeitos secundários, é eficaz e barata, pelo que, poderá ser considerada como tratamento de CP/CPPS (73).

A aplicação da **electroacupunctura (EA)** em doentes com CP/CPPS tem sido testada. Alguns estudos revelaram a eficácia da eletroacupunctura, principalmente, devido ao seu potente efeito anti-inflamatório, diminuindo as substâncias pró-inflamatórias, como é o caso da prostaglandina E2 (PgE2) e devido ao processo de neuromodulação (74). A eletroacupunctura (EA), utilizando seis pontos de acupunctura para estimulação do nervo sagrado e libertação do músculo piriforme, mostrou-se superior no tratamento de doentes com CP/CPPS quando comparada com grupos sem tratamento com EA. A redução na pontuação total do questionário NIH-CPSI foi de cerca de 25%, em 75% dos doentes tratados com EA, comparando com grupos sem EA, cuja redução na pontuação foi de 16,7%. O mesmo estudo comparou os níveis de prostaglandina E2 antes e após o tratamento com EA e sem EA. O nível de PgE2 diminuiu no grupo de doentes tratados com EA e aumentou no grupo de doentes não tratados com EA, provando assim, as propriedades anti-inflamatórias de EA (18).



## **Acupunctura**

A acupunctura é uma técnica ancestral de Medicina Tradicional Chinesa que apresenta propriedades anti-inflamatórias importantes, semelhantes às da EA e mecanismos de neuromodulação. São aplicadas agulhas em quatro ou seis pontos específicos no corpo. Vários estudos têm provado os seus benefícios no alívio da dor e melhoria da qualidade de vida, sendo um método que poderá ser considerado no tratamento de CP/CPPS (65) (75). Lee SW *et al.* (76) realizaram um estudo com 90 doentes, organizados em dois grupos de tratamento: o grupo de tratamento com acupunctura e o grupo de tratamento com falsa acupunctura. O tratamento foi preconizado em duas sessões semanais durante dez semanas e o follow-up durante 24 semanas. Os autores concluíram que a acupunctura é duas vezes mais eficaz no alívio dos sintomas. Ao fim de apenas dez semanas, 73% dos doentes submetidos à técnica verdadeira tinham melhorado, contra apenas 48% dos doentes não tratados com a técnica verdadeira. Um outro estudo que envolveu dez doentes com CP/CPPS refractária a tratamento convencional, tratados com acupunctura tradicional durante seis semanas, mostrou redução significativa dos sintomas, aferidos por escalas como NIH-CPSI. Os autores afirmaram que a acupunctura tem um efeito terapêutico multimodal e que as propriedades anti-inflamatórias são importantes, mas outros aspectos como a relação terapeuta-doente, não são de importância menor. A acupunctura tem, assim, um aspecto psicológico marcado (77).

A acupunctura mostrou-se eficaz e segura, podendo ser incluída na lista de tratamentos possíveis.

## **Terapia cognitivo-comportamental**

A CP/CPPS é uma patologia muito relacionada com a esfera psicológica. Como já foi referido, há associação entre CP/CPPS e depressão, tendência para a dramatização, ansiedade e outras patologias do foro psiquiátrico. Por esta razão, o tratamento deve ter uma abordagem





biopsicossocial, não envolvendo apenas a questão biológica, com os fármacos, mas abrangendo também o apoio social e o acompanhamento psicológico. Um estudo avaliou a viabilidade da aplicação de um programa de apoio psicossocial a doentes com CP/CPPS refractária. Este programa consistiu em uma sessão semanal, durante oito semanas. Foram analisados os factores de risco psicossocial: dramatização, depressão, suporte social e dor, utilizando questionários apropriados. Os autores concluíram que o programa é um potencial meio de tratamento, uma vez que os doentes apresentaram reduções na incapacidade, dor e dramatização, que começaram a ser observadas ao fim de quatro sessões. Também as pontuações do questionário NIH-CPSI mostraram reduções significativas, particularmente no domínio da dor e do impacto na qualidade de vida (78). Deste modo, a terapia cognitivo-comportamental, à semelhança de outras doenças com componente psiquiátrico marcado, mostra-se como uma mais-valia no tratamento de CP/CPPS.

### **Alterações do estilo de vida**

Tendo em conta a importância da alimentação no agravamento ou melhoria dos sintomas, será importante incluir no tratamento de doentes com CP/CPPS, um seguimento dietético apropriado. Cada doente deverá ser elucidado dos alimentos/bebidas que mais se relacionam com agravamento dos sintomas, nomeadamente comida picante, bebidas alcoólicas, pimenta (44) e incentivado a limitar o seu consumo. Do mesmo modo, deverá conhecer os alimentos que poderão ser associados a melhoria dos sintomas, ou aqueles que não apresentam muita relação com os sintomas. Não deverá ser esquecido, que a sensibilidade à alimentação é uma questão individual e que varia de doente para doente. Assim, o doente deverá descobrir também quais os alimentos que lhe farão pior, pois poderão não ter sido estudados.



O impacto do exercício físico foi, também, estudado e concluiu-se que os doentes com CP/CPPS que praticam exercício físico, nomeadamente, do tipo aeróbico, apresentam melhoria significativa da sintomatologia e da qualidade de vida. (46)



#### IV – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A prostatite é uma entidade clínica complexa, frequente e que envolve muitos gastos em saúde.

Das quatro categorias definidas pelo NIDDK-NIH, a prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica é a mais frequente. É, também, a que mais controvérsia e discussão suscita, particularmente ao nível da sua fisiopatologia e tratamento. Muitas são as questões que estão por responder, apesar dos esforços feitos, em estudos e investigações, nos últimos anos.

Em termos de fisiopatologia, crê-se que é uma síndrome multifactorial, em que diferentes processos fisiopatológicos ocorrem em diferentes indivíduos.

A hipótese de se tratar de um processo infeccioso levanta ainda muitas dúvidas. Na verdade, diferentes estudos realizados encontraram apenas uma pequena percentagem de microrganismos patogénicos em determinados doentes. Ou ainda, quantidade semelhante de microrganismos em indivíduos saudáveis e doentes. Acredita-se que as DST possam ter um papel importante no desenvolvimento de CP/CPPS. Recentemente, uma nova teoria relacionou a presença de anticorpos contra *Helicobacter pylori* e CP/CPPS. Estudos adicionais irão trazer mais argumentos para esta discussão.

A inflamação, como via para o desenvolvimento de CP/CPPS, tem sido muito debatida. Os estudos realizados têm sido muito favoráveis em mostrar o papel das citocinas no desenvolvimento de inflamação nestes doentes. Também a função dos mastócitos e de NGF, um produto de desgranulação dos mastócitos, têm sido implicados nesta teoria. Outras substâncias como PgE<sub>2</sub> têm sido estudadas e provadas como importantes neste processo. O refluxo de urina para os ductos prostáticos e a consequente inflamação foram propostos, pensando tratar-se também de um novo alvo terapêutico.

Tem sido sugerido que alterações a nível endocrinológico, particularmente a nível do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, estão relacionadas com a doença prostática. As alterações a



nível de hormonas adrenocorticotrópicas, como cortisol e ACTH, bem como a diminuição da actividade da enzima CYP21A2, provocando acumulação de 17-OHP, foram verificadas em maior número nos doentes com CP/CPPS, em diferentes estudos.

Ao nível do sistema nervoso também têm surgido teorias explicativas. A sensibilização dos nervos periféricos, nomeadamente por infecção, trauma e outros, bem como alteração das vias aferentes e eferentes da dor e processos de neuroinflamação, parecem estar presentes em alguns doentes. Do mesmo modo que ocorre em outras síndromes de dor crónica, a dor de CP/CPPS poderá ser também de origem neuropática.

Também em termos anatómicos foram encontradas alterações em alguns doentes com esta síndrome. Diversos estudos relatam a existência de disfunção da musculatura pélvica que, pela sua posição, podem provocar sintomatologia dolorosa ou urinária.

Conhecendo a relevância da genética, particularmente em muitas doenças de carácter multifactorial, alguns estudos sugeriram a predisposição genética para o desenvolvimento destas doenças. Assim, pensa-se que surgem em homens genética e anatomicamente susceptíveis, que sofreram agressões a nível local. Processos neurogénicos, imunitários e inflamatórios perpetuam os sintomas.

Também a apresentação clínica de CP/CPPS pode ser diferente de doente para doente. Os sinais e os sintomas são variados, realçando novamente que se trata de uma entidade complexa. A dor na região pélvica é o componente principal, podendo ser sentida também na região supra-púbica, testículos ou pénis. Sintomas do tracto urinário, disfunção sexual e alterações psicológicas, podem também estar presentes. Habitualmente, o exame físico da próstata não apresenta alterações marcadas, como nas prostatites bacterianas.

A criação do NIH-CPSI permitiu auxiliar, no entendimento da gravidade e intensidade dos sintomas apresentados. Do mesmo modo, a criação do modelo UPOINT que define a existência de seis fenótipos possíveis nesta síndrome, veio facilitar o diagnóstico e,



essencialmente, o tratamento destes doentes. Habitualmente, os doentes apresentam entre um e três fenótipos, sendo que quanto maior o número, maior a intensidade e duração dos sintomas.

A alteração da função erétil está presente num grande número de doentes com esta patologia. Frequentemente, os doentes apresentam disfunção erétil, dor a ejacular e ejaculação prematura. Os mecanismos implicados são os habituais em outros doentes sem CP/CPPS, como alterações vasculares, endócrinas, neurogénicas e psicogénicas. Pela sua importância na apresentação clínica destes doentes, alguns estudos sugeriram a incorporação de um novo fenótipo em UPOINT, que seria a disfunção sexual (S).

O componente psicológico é também muito marcado, uma vez que um elevado número de doentes apresenta depressão, dramatização dos sintomas, entre outros, afectando negativamente a recuperação e, obviamente, a qualidade de vida. O suporte familiar, particularmente, da companheira influencia psíquica e biologicamente todo o processo de CP/CPPS.

Em termos de diagnóstico, importa destacar que CP/CPPS é considerada quando outras patologias são descartadas, sendo portanto, um diagnóstico de exclusão. A história clínica, o preenchimento de NIH-CPSI pelo doente, o exame físico, a análise de urina e o *Four-Glass Test* ou o *Two-Glass Test* devem ser realizados. Exames complementares de diagnóstico, nomeadamente imagiológicos, poderão ser necessários para excluir outras patologias.

Considerando que a fisiopatologia é um ponto de discussão entre os especialistas a nível mundial, também o tratamento a ser prescrito é alvo de estudo e debate. Por se tratar de uma síndrome multifactorial e heterogénea, pensa-se que diferentes processos fisiopatológicos, ocorrem em diferentes doentes, sendo necessário um tratamento multimodal e individualizado. Habitualmente, a monoterapia falha nestes doentes. Precisamente por isso, o modelo UPOINT é uma mais-valia.



Os antibióticos são prescritos frequentemente e, apesar de não permitirem uma melhoria estatisticamente significativa, quando comparados com grupos de tratamento placebo, mostraram-se eficazes na redução de alguns sintomas. Deste modo, considera-se que são moderadamente eficazes.

Os bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos mostraram ser pouco eficazes em alguns estudos, no entanto, em diversos outros estudos, provaram ser eficazes na melhoria de sintomas, apresentando um benefício moderado.

Os anti-inflamatórios, como a prednisolona, não se mostraram eficazes no estudo apresentado. Os inibidores da COX-2 revelaram diminuição estatisticamente significativa dos sintomas quando preconizados na terapêutica. Outros fármacos, utilizados em outras síndromes dolorosas, foram propostos, nomeadamente montelukaste e pentosanpolisulfato.

Defendendo o componente neuropático da dor, diversos fármacos, utilizados já noutras patologias, foram propostos. A pregabalina não se mostrou eficaz, em comparação com o placebo. Os antidepressivos tricíclicos poderão ser testados nesta doença, sendo necessários mais estudos.

De igual modo, a aplicação de opióides no tratamento de CP/CPPS necessita de mais investigação.

Os inibidores da  $\alpha$ -5-redutase têm eficácia duvidosa. No estudo apresentado, mostraram-se eficazes, no entanto, nunca deverão ser prescritos em monoterapia.

O alopurinol foi testado para o tratamento de CP/CPPS, com base na teoria do refluxo urinário e da inflamação por purinas e pirimidinas e um estudo afirmou as suas mais-valias no tratamento. Outro estudo questionou esta conclusão, devido às características do estudo. Possivelmente, novos estudos poderão esclarecer quanto ao papel do alopurinol.

A injeção de BTX-A, utilizada noutras síndromes de dor crónica, mostrou ser eficaz no alívio da dor em doentes com CP/CPPS, em diferentes estudos.



As propriedades anti-inflamatórias da fitoterapia foram apontadas como importantes e robustas, na melhoria da sintomatologia de CP/CPPS. Diversos estudos mostraram eficácia dos extractos de plantas utilizados no tratamento, particularmente na dor e qualidade de vida.

A terapia de ablação transuretral por agulha (TUNA) mostrou redução da dor no artigo supra-citado, sendo, no entanto, considerada como terapia não curativa.

Dentro das terapias físicas, a estimulação eléctrica percutânea nervosa mostrou ser eficaz no estudo citado. A terapia eletromagnética provou também ser eficaz, em especial na redução da dor. A terapia de ondas de choque extracorporais mostrou-se bastante eficaz, segura e barata. Quanto à eletroacupunctura também permitiu redução da sintomatologia, bem como do grau de inflamação.

Os benefícios da acupunctura foram também provados, através da redução significativa dos sintomas. Mostrou ainda ser segura e eficaz.

Para os doentes com componente psicológico marcado, a terapia cognitivo-comportamental mostrou ser muito benéfica. Assim, à semelhança de outras doenças com componente psiquiátrico marcado, apresenta-se como uma mais-valia no tratamento.

Por último, mas igualmente importante, as alterações do estilo de vida. Diversos alimentos foram implicados no agravamento de sintomas, bem como na melhoria dos mesmos, pelo que, os cuidados com a alimentação devem estar sempre presentes nos doentes. A par disto, a prática de exercício físico diário mostrou ser eficaz na redução de sintomas.

A prostatite crónica/síndrome de dor pélvica crónica é um tema controverso, interessante e muito estudado. Ainda assim, permanecem perguntas sem resposta. Como problema de Saúde que é, merece, por parte de todos os Profissionais de Saúde, o máximo de cuidado e a melhor orientação possível dos doentes. A abordagem biopsicossocial ganha, nesta patologia, um destaque muito particular.



#### IV - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duloy AMS, Calhoun EA, Clemens JQ. Economic impact of chronic prostatitis. *Curr Urol Rep.* 2007;8(4):336–9.
2. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, *et al.* The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome--an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia.* 2003;35(5):258–62.
3. Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection? *World J Urol.* 2013;31(4):725–32.
4. Hua VN, Williams DH, Schaeffer AJ. Role of bacteria in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep.* 2005;6(4):300–6.
5. Lee JC, Muller CH, Rothman I, *et al.* Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol.* 2003;169(2):584–587; discussion 587–588.
6. Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, *et al.* Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol.* 2002;(167):1363 – 1366 *apud* Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection? *World J Urol.* 2013;31(4):725–32.
7. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, *et al.* Chronic prostatitis: a through search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients. *Infection.* 1991;(19):S119–S125 *apud* Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome:





psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection?

World J Urol. 2013;31(4):725–32.

8. Pontari MA, McNaughton-Collins M, O’leary MP, *et al.* A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2005;96(4):559–65.
9. Karatas OF, Turkey C, Bayrak O, *et al.* Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic prostatitis: a pilot study. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44(2):91–4.
10. Linley JE, Rose K, Ooi L, *et al.* Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Eur J Physiol.* 2010;459(5):657–69.
11. Curtis Nickel J, Baranowski AP, Pontari M, *et al.* Management of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome who have failed traditional management. *Rev Urol.* 2007;9(2):63–72.
12. Li H, Shang X, Huang Y. The effects of interleukin-10 and -8 in chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2004;(10):486–7, 490.
13. Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, *et al.* IL-1 beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol.* 2000;(164):214–8.
14. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes: Guardians of cytosolic sanctity. *Immunol Rev.* 2009;(227):95–105.
15. Chen C-S, Chang P-J, Lin W-Y, *et al.* Evidences of the inflammasome pathway in chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in an animal model. *The Prostate.* 2013;73(4):391–7.



16. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, *et al.* Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 1998;52(5):744–9.
17. Done JD, Rudick CN, Quick ML, *et al.* Role of mast cells in male chronic pelvic pain. *J Urol*. 2012;187(4):1473–82.
18. Lee S-H, Lee B-C. Electroacupuncture relieves pain in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: three-arm randomized trial. *Urology*. 2009;73(5):1036–41.
19. Persson B, Ronquist G. Evidence for mechanistic association between non bacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol*. 1996;(155):958–60 *apud* McNaughton Collins M, Wilt T. Allopurinol for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001041.
20. Anderson RU, Orenberg EK, Morey A, *et al.* Stress induced hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses and disturbances in psychological profiles in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* *apud* Mahal BA, Cohen JM, Allsop SA, *et al.* The role of phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep*. agosto de 2011;12(4):297–303.
21. Mahal BA, Cohen JM, Allsop SA, *et al.* The role of phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep*. 2011;12(4):297–303.
22. Marszalek M, Wehrberger C, Hochreiter W, *et al.* Symptoms suggestive of chronic pelvic pain syndrome in an urban population: prevalence and associations with lower urinary tract symptoms and erectile function. *J Urol*. 2007;177(5):1815–9.



23. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA J Am Med Assoc.* 1999;282(3):236–7.
24. Schaeffer A, Landis J, Knauss J, *et al.* Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol.* 2002;(168):593–8 *apud* Hedelin H. The chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain catastrophizing: a vicious combination. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(4):273–8.
25. Hedelin H. The chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain catastrophizing: a vicious combination. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(4):273–8.
26. Nickel JC, Alexander RB, Anderson R, *et al.* Category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: insights from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Collaborative Research Network studies. *Curr Urol Rep.* 2008;9(4):320–7.
27. Nickel JC, Downey J, Hunter D, *et al.* Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institute of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol.* 2001;165:842–5.
28. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ *et al.* The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol.* 1999;162:369–75.
29. Walz J, Perrotte P, Hutterer G *et al.* Impact of chronic prostatitis-like symptoms on the quality of life in a large group of men. *BJU Int.* 2007;100(6):1307–11.
30. Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, *et al.* Prognosis of patients with new prostatitis/pelvic pain syndrome episodes. *J Urol.* 2004;172(2):538–41.



31. Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, *et al.* Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology*. 2009;73(3):538–542.
32. Clark LC Jr, Treichler P. Psychic stimulation of prostate secretion. *Psychosom Med*. 1950;(12):261–3 *apud* Ku JH, Kim SW, Paick J-S. Quality of life and psychological factors in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2005;66(4):693–701.
33. Ku JH, Kim SW, Paick J-S. Quality of life and psychological factors in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2005;66(4):693–701.
34. Borish L, Schmaling K, DiClementi JD, *et al.* Chronic fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychologic variables. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;(102):222–30 *apud* Ku JH, Kim SW, Paick J-S. Quality of life and psychological factors in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2005;66(4):693–701.
35. McNaughton Collins M, Pontari MA, O’Leary MP, *et al.* Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med*. 2001;16(10):656–62.
36. Kwon JK, Chang IH. Pain, catastrophizing, and depression in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int Neurourol J*. 2013;17(2):48–58.
37. Seminowicz DA, Davis KD. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain*. 2006;120(3):297–306 *apud* Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection? *World J Urol*. 2013;31(4):725–32.



38. Tripp DA, Nickel JC, Wang Y, *et al.* Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2006;7(10):697–708.
39. Wagenlehner FME, van Till JWO, Magri V, *et al.* National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol.* 2013;63(5):953–9.
40. Nickel JC, Tripp DA, Chuai S, *et al.* Psychosocial variables affect the quality of life of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2008;101(1):59–64 *apud* Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection? *World J Urol.* 2013;31(4):725–32.
41. Tran CN, Shoskes DA. Sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol.* 2013;31(4):741–6.
42. Marszalek M, Wehrberger C, Hochreiter W, *et al.* Symptoms suggestive of chronic pelvic pain syndrome in an urban population: prevalence and associations with lower urinary tract symptoms and erectile function. *J Urol.* 2007;177(5):1815–9.
43. Magri V, Wagenlehner F, Perletti G, *et al.* Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. *J Urol.* 2010;184(6):2339–45.
44. Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, *et al.* Effects of foods and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2013;82(6):1376–80.



45. Hanno P, Andersson KE, Birder L, *et al.* Chronic pelvic pain syndrome/bladder pain syndrome: taking stock, looking ahead: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn.* 2012;31(3):375–83.
46. Juan Fernando Jiménez-Cruz, Enrique Broseta-Rico. Clasificación, etiología, diagnóstico y tratamiento de las prostatitis. Otros tipos de prostatitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;(23 (Supl. 4)):47–56.
47. Thakkestian A, Attia J, Anothaisintawee T, *et al.*  $\alpha$ -blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2012;110(7):1014–22.
48. Nickel JC, Downey J, Ardern D, *et al.* Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004;172(2):551–4.
49. Shoskes DA, Nickel JC. Classification and treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using the UPOINT system. *World J Urol.* 2013;31(4):755–60.
50. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology.* 2010;75(6):1249–53 *apud* Shoskes DA, Nickel JC. Classification and treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using the UPOINT system. *World J Urol.* 2013;31(4):755–60.
51. Nickel JC, Downey J, Clark J, *et al.* Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology.* 2003;62(4):614–7.



52. Nickel JC, Shoskes DA, Wagenlehner FME. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): the studies, the evidence, and the impact. *World J Urol.* 2013;31(4):747–53.
53. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, *et al.* Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(8):581–9.
54. Schwinn DA, Roehrborn CG.  $\alpha$ 1-Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2008;15(3):193–9.
55. Nickel JC, Touma N.  $\alpha$ -Blockers for the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Update on Current Clinical Evidence. *Rev Urol.* 2012;14(3-4):56–64.
56. Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M, *et al.* Alfuzosin and Symptoms of Chronic Prostatitis-Chronic Pelvic Pain Syndrome. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2663.
57. Chen Y, Wu X, Liu J, *et al.* Effects of a 6-month course of tamsulosin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized trial. *World J Urol.* 2011;29(3):381–5.
58. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, *et al.* Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2003;169(2):592–6.
59. Zhao WP, Zhang ZG, Li XD, *et al.* Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al.* 2009;42(10):963–7.
60. Aboumarzouk OM, Nelson RL. Pregabalin for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD009063.



61. Leskinen M, Lukkarinen O, Marttila T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology*. 1999;53(3):502–5.
62. McNaughton Collins M, Wilt T. Allopurinol for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001041.
63. Gottsch HP, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(1):72–6.
64. Zermann DH, Ishigooka M, Schubert J, *et al*. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol*. 2000;38(4):393–9.
65. Herati AS, Moldwin RM. Alternative therapies in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol*. 2013;31(4):761–6.
66. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, *et al*. Quercetin in men with category III Chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*. 1999; 54:960–3 *apud* Herati AS, Moldwin RM. Alternative therapies in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol*. 2013;31(4):761–6.
67. Wagnlehner FM, Schneider H, Ludwing M, *et al*. A pollen extract (cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol*. 2009;(56):544–51 *apud* Suh LK, Lowe FC. Alternative therapies for the treatment of chronic prostatitis. *Curr Urol Rep*. 2011;12(4):284–7.





68. Aaltomaa S, Ala-Opas M. The effect of transurethral needle ablation on symptoms of chronic pelvic pain syndrome--a pilot study. *Scand J Urol Nephrol.* 2001;35(2):127–31.
69. Yang CC. Neuromodulation in male chronic pelvic pain syndrome: rationale and practice. *World J Urol.* 2013;31(4):767–72.
70. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;(150):971–9 *apud* Schneider MP, Tellenbach M, Mordasini L, *et al.* Refractory chronic pelvic pain syndrome in men: can transcutaneous electrical nerve stimulation help? *BJU Int.* 2013;112(2):E159–163.
71. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain.* 2003;(4):109–21 *apud* Schneider MP, Tellenbach M, Mordasini L, *et al.* Refractory chronic pelvic pain syndrome in men: can transcutaneous electrical nerve stimulation help? *BJU Int.* 2013;112(2):E159–163.
72. Schneider MP, Tellenbach M, Mordasini L, *et al.* Refractory chronic pelvic pain syndrome in men: can transcutaneous electrical nerve stimulation help? *BJU Int.* 2013;112(2):E159–163.
73. Zimmermann R, Cumpanas A, Miclea F, *et al.* Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome in males: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2009;56(3):418–24.
74. Shahed AR, Shoskes DA. Correlation of beta-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostatic fluid of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response. *J Urol.* 2001;(166):1738–41 *apud* Lee S-H, Lee B-C. Electroacupuncture relieves pain in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: three-arm randomized trial. *Urology.* 2009;73(5):1036–41.



75. Suh LK, Lowe FC. Alternative therapies for the treatment of chronic prostatitis. *Curr Urol Rep.* 2011;12(4):284–7.
76. Lee SW, Liong ML, Yuen KH, *et al.* Acupuncture versus sham acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain. *Am J Med.* 2008;(121):71–77 e 79 *apud* Suh LK, Lowe FC. Alternative therapies for the treatment of chronic prostatitis. *Curr Urol Rep.* 2011;12(4):284–7.
77. Capodice JL, Jin Z, Bemis DL, *et al.* A pilot study on acupuncture for lower urinary tract symptoms related to chronic prostatitis/chronic pelvic pain. *Chin Med.* 2007;2:1.
78. Tripp DA, Nickel JC, Katz L. A feasibility trial of a cognitive-behavioural symptom management program for chronic pelvic pain for men with refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can.* 2011;5(5):328–32.
79. Michel Pontari. Chronic Pelvic Pain Syndrome. UpToDate last literature review in August 2013.
80. Wein A, Kavoussi L, Novick A, *et al.* Campbell-Walsh Urology. 10<sup>th</sup> Edition. Elsevier. 2012; 337-338.