

Rodrigo Novotny

**COLONIZAÇÃO BACTERIANA
ASSINTOMÁTICA DA PRÓSTATA EM
ESPONDILOARTRITE AXIAL OU OUTRAS
DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS
CRÔNICAS**

Dissertação submetida ao
Programa de Pós
Graduação em Ciências
Médicas da Universidade
Federal de Santa Catarina
como requisito para
obtenção do grau de
Mestre em Ciências
Médicas

Orientador: Professor Dr.
Fabrício de Souza Neves

Florianópolis
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Novotny, Rodrigo
PROSTATITE CRÔNICA EM ESPONDILOARTRITE AXIAL OU OUTRAS
DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS / Rodrigo Novotny
; orientador, Prof. Dr. Fabrício de Souza Neves -
Florianópolis, SC, 2016.
45 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas-Novo.

Inclui referências

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Espondiloartrite Axial. 3.
Espondilite Anquilosante. 4. Prostatite Crônica. I. Neves,
Prof. Dr. Fabrício de Souza. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas-Novo. III. Título.

Rodrigo Novotny

**COLONIZAÇÃO BACTERIANA
ASSINTOMÁTICA DA PRÓSTATA EM
ESPONDILOARTRITE AXIAL OU OUTRAS
DOENÇAS REUMÁTICAS INFLAMATÓRIAS
CRÔNICAS**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do
Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo
Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas.

Florianópolis, 6 de dezembro de 2016.

Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Fabrício de Souza Neves
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Mariangela Pimentel Pincelli
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Janaína Luz Narciso Schiavon
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Heloise Helena Siqueira Borges
Universidade Federal do Mato Grosso

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e minha família por sempre me ensinaram a lutar pelos meus sonhos e pelo apoio incondicional.

Ao meu orientador, Professor Doutor Fabrício de Souza Neves, mestre dedicado e comprometido com a formação médica, pela excelente orientação de todas as etapas do projeto e da dissertação, pela paciência e por todos os conhecimentos transmitidos.

Ao corpo docente do Programa de Pós Graduação em ciências médicas da UFSC por todos ensinamentos.

Aos pacientes que voluntariamente ajudaram na realização deste trabalho.

Aos médicos do serviço de Reumatologia do HU-UFSC, Dr. Ivânio Alves Pereira, Dra. Sônia Fialho e Dra. Adriana Fontes Zimmermann, pela colaboração no trabalho.

A toda equipe do laboratório de análises clínicas do HU-UFSC, pela análise das amostras dos pacientes envolvidos no estudo.

*O cientista não é o homem que
fornece as verdadeiras respostas; é
que faz as verdadeiras perguntas.*

(Claude Lévi-Strauss)

RESUMO

Objetivo: Investigar a hipótese de que prostatite crônica, bacteriana ou estéril por hiperuricosúria, esteja relacionada a espondiloartrite axial. **Métodos:** Estudo transversal em 25 pacientes masculinos com espondiloartrite axial (SpA), 21 masculinos portadores de outras doenças reumáticas inflamatórias crônicas (controle inflamatório, CI) e 25 masculinos saudáveis (controle saudável, CS), com aferição dos sintomas de prostatite pelo questionário NIH-CPSI (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index), cultura para bactérias e dosagem de ácido úrico urinário no *Pre and Post Massage Test* (PPMT), em amostras de urina coletadas antes e após massagem prostática. **Resultados:** Não houve diferença entre as medianas do escore de sintomas prostáticos NIH-CPSI dos grupos EA, CI e CS, nem houve diferença na proporção de pacientes com escores maiores que 4 entre estes grupos. Não houve diferença entre as concentrações urinárias de ácido úrico antes e após massagem prostática em nenhum dos grupos ou entre os grupos. O PPMT foi positivo (com crescimento bacteriano exclusivamente na urina pós-massagem prostática) em 3 sujeitos do grupo EA, 4 sujeitos do grupo CI e em nenhum sujeito do grupo CS ($p = 0,03$). **Conclusão:** Não se encontrou evidência que suporte a hipótese de prostatite crônica estar associada à SpA. Observou-se, porém, que a colonização bacteriana assintomática é mais comum em portadores de doenças reumáticas inflamatórias de qualquer natureza que em controles saudáveis.

Palavras Chaves: Espondiloartrite Axial, Espondilite Anquilosante, Prostatite Crônica.

ABSTRACT

Objective: To investigate the hypothesis that chronic bacterial or sterile prostatitis due to hyperuricosuria is related to axial spondyloarthritis. **Methods:** A cross-sectional study was conducted in 25 male patients with axial spondyloarthritis (AS), 21 male patients with other chronic inflammatory rheumatic diseases (inflammatory control, IC), and 25 healthy male patients (health control, HC); prostatitis symptoms were measured by the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) questionnaire, culture for bacteria, and urinary uric acid dosage in the Pre- and Post-Massage Test (PPMT) in urine samples collected before and after prostatic massage. **Results:** No significant difference was found in the median NIH-CPSI among the AS, IC, and HC groups, and no significant difference was found in the proportion of patients with scores higher than 4 among these groups. No significant difference was found in the urinary concentrations of uric acid before and after prostatic massage among any of the groups or between the groups. PPMT result was positive (with bacterial growth exclusively in the urine of the post-prostatic massage) in three patients in the AS group, four patients in the IC group, and none in the HC group ($p = 0.03$). **Conclusion:** We found no evidence to support the hypothesis that chronic prostatitis is associated with AS. However, asymptomatic bacterial colonization in patients with any kind of inflammatory rheumatic diseases is noted to be more common than that in healthy patients.

Keywords: Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, Chronic Prostatitis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Plexo Venoso Vertebral (Plexo de Batson).....	24
Figura 2:	<i>Pre and Post Massage Test</i>	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Índice de sintomas de prostatite, concentrações de ácido úrico e características microbiológicas das secreções prostáticas em pacientes com espondiloartrites axiais, controles inflamatórios e controles saudáveis32

Tabela 2: Uroculturas positivas e NIH-CPSI (Braz) em pacientes com espondiloartrite axial, controles inflamatórios e controles saudáveis33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-TNF	Fator de necrose tumoral
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>
CI	Controle Inflamatório
CS	Controle Saudável
DAMP	<i>Damage Associated Mollecular Patterns</i>
EA	Espondilite Anquilosante
Hsp60	<i>Heat Shock Protein - 60</i>
HUPEST - UFSC	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIH-CPSI (Braz)	<i>National Institutes of Health - Chronic Prostathitis Index</i> val, validado para o português do Brasil
PPMT	<i>Pre and Post Massage Test</i>
PAMP	<i>Pathogen Associated Mollecular Patterns</i>
SpA	Espondiloartrite Axial

SUMÁRIO

1. Introdução.....	21
2. Objetivos.....	26
3. Pacientes e Métodos.....	27
4. Resultados.....	30
5. Discussão.....	34
6. Conclusão.....	38
7. Referências.....	44

1. INTRODUÇÃO

As espondiloartrites são um grupo de doenças articulares inflamatórias distintas, mas com características em comum que permitem sua caracterização em grupo: inflamação do esqueleto axial com neoformação óssea, artrites no esqueleto periférico (geralmente joelhos e tornozelos), algumas manifestações extra-articulares típicas (uveíte, psoríase e doença inflamatória intestinal) e associação com o alelo HLA-B27¹.

A espondilite anquilosante (EA) é a mais comum das doenças deste grupo, que também inclui a artrite psoriásica, a artrite reativa, a artrite enteropática e a espondiloartrite indiferenciada. A EA afeta cerca de 5 em cada 1000 pessoas adultas e é mais comum em homens, à razão de 2-3 homens para cada mulher afetada pela doença^{2,3}. Ela tem caráter crônico, comprometendo os indivíduos afetados ao longo de toda a sua vida. A doença provoca dor ao longo da coluna, devido à inflamação dos locais de inserção de tendões e ligamentos nas vértebras (“espondilite” significa inflamação vertebral) e progressiva limitação de mobilidade devido à ossificação destes ligamentos, o que leva à perda da amplitude de movimento articular (“anquilose”). Espondiloartrite axial (SpA) é um conceito que engloba o diagnóstico de EA, acrescido dos casos mais precoces, em que as alterações radiográficas podem ainda não estar presentes. Seus critérios de classificação, definidos em 2009, são atualmente os mais empregados na literatura médica⁴.

A SpA provoca incapacidade laborativa em parte dos pacientes e nenhum tratamento atualmente empregado possui potencial curativo ou preventivo da doença, devendo ser utilizado por toda a vida do indivíduo. Isso traz importantes implicações com relação ao custo da SpA para os pacientes e para a sociedade. Mesmo com a terapêutica atual, que além da terapia tradicional com anti-inflamatórios

não hormonais utiliza agentes imunobiológicos anti-TNF (fator de necrose tumoral), 40% dos portadores de EA estão afastados do trabalho, em recente estudo inglês, denotando o significativo impacto desta condição na sociedade⁵. Além disso, nenhum tratamento atualmente empregado possui potencial curativo ou preventivo da doença, devendo ser utilizado por toda a vida do indivíduo. Isso traz importantes implicações com relação ao custo da SpA para os pacientes e para a sociedade. Por exemplo, estimou-se em estudo europeu que a terapia tradicional para SpA ao longo de 5 anos (60 meses) propicia apenas 11 meses de controle satisfatório da doença ao custo de 21.261 Euros. A terapia com infliximabe (um agente anti-TNF) propicia apenas 28 meses de controle satisfatório ao custo de 62.047 Euros⁶. Observa-se que as opções terapêuticas, apesar de extremamente caras, estão longe dos resultados ideais. No Brasil, particularmente em Santa Catarina, as doenças articulares inflamatórias (espondiloartrites juntamente com a artrite reumatóide) foram a principal causa de processos judiciais para fornecimento de medicação excepcional pela Secretaria de Estado da Saúde nos anos de 2003 e 2004, ao custo de R\$ 2,2 milhões⁷.

O conceito fisiopatológico tradicional da SpA supõe que o HLA-B27 apresente auto-antígenos que se assemelham a peptídeos de patógenos agressores a linfócitos T CD8 específicos, desencadeando uma resposta autoimune a tecidos próprios do organismo. Uma das formas de espondiloartrite, a artrite reativa, de fato se inicia algumas semanas após um processo infeccioso gastrointestinal (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ou *Campylobacter*) ou genitourinário (*Chlamydia*), mas não há demonstração inequívoca de linfócitos T CD8 reativos a peptídeos de origem bacteriana mesmo na artrite reativa⁸ e não se demonstrou de forma convincente a existência de “gatilhos” bacterianos para as demais formas de espondiloartrites.

No caso da artrite reativa secundária a *Chlamydia* alguns autores sugerem que, em vez de uma resposta

verdadeiramente autoimune, o que ocorre é que portadores do HLA-B27 são incapazes de montar uma resposta imunológica capaz de erradicar este patógeno, que passa a viver em um estado de pouca multiplicação celular, mas metabolicamente ativo, caracterizado por redução da transcrição de genes necessários à divisão celular e por aumento na transcrição de *Heat Shock Protein - 60* (Hsp60) que estimula a resposta inflamatória local do organismo hospedeiro.

Moléculas como Hsp60 são denominadas PAMPs (*pathogen associated mollecular patterns*) por estarem associadas a agentes microbianos e serem capazes de ativar o sistema imune inato, e sua produção continuada por um processo infeccioso subclínico seria a causa da inflamação articular na artrite reativa crônica. Com base nesta hipótese, a eficácia do tratamento prolongado com antibióticos (rifampicina e azitromicina em combinação) foi demonstrada na artrite reativa crônica⁹.

Se o estado de estimulação persistente do sistema imune inato por PAMPs de *Chlamydia* causa a artrite reativa, é possível que outros mecanismos de estimulação persistente do sistema imune por PAMPs estejam envolvidos na gênese das demais formas de espondiloartrites? Partindo desta possibilidade, e considerando que a drenagem linfática e venosa da pelve ocorre através do plexo venoso vertebral de Batson (figura 1), Pollanen elaborou a hipótese de que a inflamação subclínica do aparelho genitourinário de natureza bacteriana, de forma repetida ou persistente, com espalhamento de PAMPs ao longo do plexo venoso vertebral de forma ascendente, criaria o ambiente pró-inflamatório na coluna vertebral que daria origem à SpA¹⁰. Como a SpA é uma condição mais comum em homens e a prostatite crônica bacteriana é uma condição comum em homens adultos, a próstata poderia ser uma das fontes de estimulação inflamatória para a SpA¹⁰.

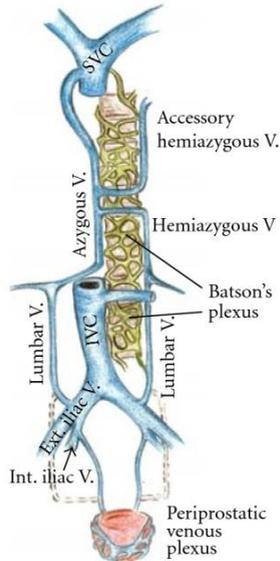


Figura 1. Plexo Venoso Vertebral (Plexo de Batson)

<httpswww.hindawi.comjournalscrivam2011108215fig2>

Além de produtos bacterianos, moléculas originadas das próprias células humanas quando lesadas ou em situação de perigo também são capazes de estimular o sistema imune inato. Moléculas com estas propriedades são denominadas DAMPs (*damage associated molecular patterns*) e o ácido úrico é um exemplo¹¹. Como o refluxo urinário estéril intraprostático é uma das causas de prostatite crônica, e o tratamento com alopurinol (reduzindo os níveis de ácido úrico) é capaz de reduzir os sintomas de prostatite¹², Pollanen hipotetizou que a prostatite crônica estéril por ácido úrico proveniente de refluxo urinário intraprostático poderia também predispor à SpA em homens¹⁰.

Embora interessantes, as hipóteses de Pollanen carecem de evidências. Não se encontram dados publicados fortalecendo-a ou refutando-a. Para investigá-las, neste

estudo procurou-se determinar a frequência de sintomas de prostatite crônica, de colonização bacteriana prostática e de concentrações elevadas de ácido úrico nas secreções prostáticas de pacientes portadores de SpA comparando-as com portadores de outras doenças reumáticas inflamatórias e com pessoas sem doenças reumatológicas ou prostáticas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a hipótese de que prostatite crônica, bacteriana ou estéril por hiperuricosúria, esteja relacionada a espondiloartrite axial

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Aferir a intensidade de sintomas associados a prostatite crônica em portadores de SpA axial, comparando-os a grupos controle.
2. Descrever a microbiota bacteriana associada à colonização da próstata em pacientes com SpA axial e grupo controles.
3. Medir as concentrações de ácido úrico nas amostras de urina obtidas antes e depois de massagem prostática em pacientes com SpA axial, comparando-as aos resultados obtidos em grupos controle.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal analítico, que incluiu pacientes do sexo masculino portadores de SpA, definida de acordo com os critérios de classificação do *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)*⁴, em acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HUPEST - UFSC), amostrados por conveniência de forma consecutiva, entre abril de 2015 e abril de 2016.

Como grupos controle, foram incluídos pacientes do sexo masculino portadores de outras doenças inflamatórias crônicas, denominados controles inflamatórios (CI) em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do HUPEST-UFSC e homens saudáveis (sem evidências de doenças reumatológicas ou prostáticas) em consulta no ambulatório de Urologia do HUPEST-UFSC por motivo de rastreamento do câncer de próstata, denominados controles saudáveis (CS).

Foram excluídos do estudo os indivíduos que se recusassem a participar e os que tivessem diagnóstico prévio de prostatite; antecedente de tratamento ou cirurgia prostática de qualquer natureza; que estivessem em uso de terapia uricoreduzora; em uso de diuréticos; ou que tivessem utilizado antibióticos nos 30 dias anteriores à inclusão no estudo.

A pesquisa de sintomas de prostatite crônica foi realizada por médicos urologistas, aplicando o questionário NIH-CPSI (Braz) - *National Institutes of Health - Chronic Prostatitis Index*, validado para o português do Brasil¹³, aos participantes do estudo. A análise microbiológica e bioquímica das secreções prostáticas foi realizada com o *Pre and Post Massage Test (PPMT* – figura 2)¹⁴, obtendo-se de todos os participantes do estudo uma amostra de urina do jato médio após desinfecção da glândula com solução de clorexidina antes da realização de massagem prostática (Pré)

e uma amostra do primeiro jato urinário coletado imediatamente após a realização de massagem prostática (Pós) pelo médico urologista. As amostras Pré e Pós foram semeadas em meio de cultura cromogênico ChromID CPS (Biomérieux, França) e as colônias bacterianas que se desenvolveram após 72 horas de incubação a 37°C foram identificadas. As concentrações urinárias de ácido úrico nas amostras Pré e Pós foram medidas por Uricase em equipamento automatizado Dimension (Siemens, Alemanha). Os procedimentos foram realizados no laboratório de Análises Clínicas do HUPEST-UFSC.

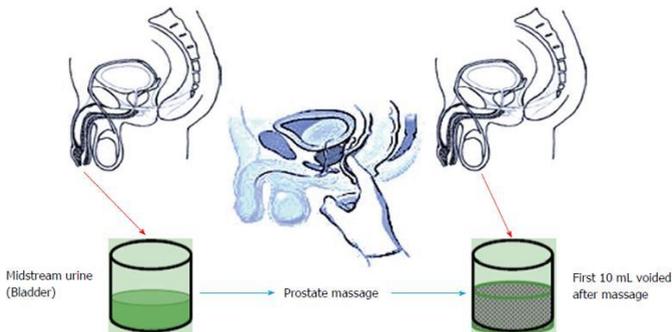


Figura 2. *Pre and Post Massage Test*

<http://www.wjgnet.com/2220-3192/full/v4/i1/1.htm>

O tamanho da amostra foi calculado em 25 pacientes em cada grupo, para detectar o efeito da presença de SpA estar associada a uma elevação de 4 pontos no escore de sintomas de prostatite crônica NIH-CPSI em relação a um grupo controle, com o nível de significância de 0,05 e com poder estatístico de 0,8. Estes valores foram calculados considerando o provável valor médio do NIH-CPSI entre os controles saudáveis de 6 e nos portadores de SpA sendo 10 com desvio-padrão de ± 6 , baseado em estudo que encontrou estes valores entre pacientes portadores de ejaculação precoce e controles saudáveis¹⁵.

Para comparações entre variáveis contínuas entre os três grupos SpA, CI e CS foi utilizado o teste de ANOVA quando em distribuição normal ou o teste de Kruskal-Wallis quando em distribuição não-normal; para comparações entre variáveis contínuas pareadas (pré e pós massagem prostática) de distribuição normal foi utilizado o teste t de Student pareado; para comparações entre proporções foi utilizado o teste de qui-quadrado ou o exato de Fisher, quando indicado. A normalidade das distribuições foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Em todas as análises foi empregado o software SPSS para Windows versão 20.0.

O projeto de pesquisa respeitou as diretrizes da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (sob número 44333115.0.0000.0121). Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes do estudo.

4. RESULTADOS

Foram incluídos 25 pacientes com SpA, 25 controles saudáveis e 21 pacientes portadores de outras doenças inflamatórias crônicas (sendo 18 portadores de artrite reumatoide, dois portadores de granulomatose com poliangeíte e um portador de polimialgia reumática).

No grupo SpA, 21 pacientes (84,0%) estavam em uso de agentes anti-TNF e 4 (16,0%) usavam anti-inflamatórios não-hormonais. No grupo controle inflamatório, 6 pacientes (28,5%) usavam agentes anti-TNF, um (4,8%) usava rituximabe e 14 (66,7%) usavam metotrexate ou leflunomida.

Dentre os pacientes com SpA, a idade média foi de $50,6 \pm 11,8$ anos, todos com critérios também para EA. O NIH-CPSI mediano foi de 3 pontos. A concentração de ácido úrico na amostra pré-massagem foi em média $50,0 \pm 30,7$ mg/dl e na amostra pós-massagem foi $49,3 \pm 32,5$ mg/dl.

Foram observadas 3 uroculturas positivas pré massagem prostática e 6 uroculturas positivas na amostra obtida pós massagem. Os germes identificados foram *Escherichia coli* (2 pacientes), *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus coagulase negativo* (2 pacientes), *Morganella morganii* e *Corynebacterium minutissimum*.

No grupo de controle de pacientes com doença inflamatória crônica a idade média foi $57,7$ anos $\pm 16,0$ anos. A mediana no escore de sintomas foi de 3 pontos. A concentração média de ácido úrico foi de $41,9 \pm 21,7$ mg/dl na amostra pré-massagem e de $44,1 \pm 26,0$ mg/dl na amostra pós-massagem.

As culturas urinárias foram positivas na urina de jato médio de 2 pacientes e na urina pós massagem prostática de 5 pacientes. Os germes identificados foram *Staphylococcus coagulase negativo* (2 pacientes), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae* e em uma cultura diversas espécies.

Por fim, no grupo de controles saudáveis, a idade média foi de 58 anos \pm 12,8 anos. O NIH-CPSI mediano foi de 2 pontos. O ácido úrico teve concentração média de 58,6 mg/dl em ambas as amostras. Culturas de urina positivas pré massagem foram observadas em 3 pacientes, mesmo números e mesmos germes identificados nas culturas pós massagem prostática (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus viridans* e diversas espécies).

Tais achados estão dispostos nas tabelas 1 e 2:

Tabela 1. Índice de sintomas de prostatite, concentrações de ácido úrico e características microbiológicas das secreções prostáticas em pacientes com espondiloartrite axial, controles inflamatórios e controles saudáveis

	Espondiloartrite axial		Controle inflamatório		Controle saudável		p
n	25	21	25	25			
Idade (anos)	50,6 ± 11,8	57,7 ± 16,0	58,0 ± 12,8				0,98
Tempo de doença (anos)	9,3 ± 6,4	10,6 ± 8,3					0,59
NIH-CPSI (Braz) †	3 (0,5-6)	3 (0-7)					0,90
Acido úrico urinário (mg/dl)	Pré 50,0 ± 30,7 Pós 49,3 ± 32,5	Pré 41,9 ± 21,7 Pós 44,1 ± 26,0	p 0,93	p 0,77	Pós 58,6 ± 23,2	Pós 58,6 ± 23,2	Pré 0,99 Pós 0,10
Uroculturas positivas	Pré 3 (12%) Pós 6 (24%)	Pré 1 (4%) Pós 5 (24%)	p 0,23	p 0,17	Pré 3 (12%) Pós 3 (12%)	Pré 0 (0%) Pós 3 (12%)	p 1,00
PPMT [‡] positivo	3 (12%)	4 (19%)					0,03 *
Bactérias causadoras de PPMT positivo	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Corynebacterium minutissimum</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2x)	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2x)					

† NIH-CPSI (Braz), National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (Brazilian). Apresentado como mediana (intervalo interquartil). Demais variáveis contínuas apresentadas como média ± desvio-padrão. # PPMT, Teste pré e pós-massagem. * p < 0,05.

Tabela 2. Uroculturas positivas e NIH-CPSI (Braz) em pacientes com espondiloartrite, controles inflamatórios e controles saudáveis.

Grupo	CPSI	Pré-massagem prostática	Pós-massagem prostática
Espondiloartrite			
Axial			
Paciente 1	4	-	<i>E. Coli e E. Faecalis</i>
Paciente 2	3	-	<i>S. Coagulase negativo</i>
Paciente 3	0	<i>S. Coagulase negativo</i>	<i>S. Coagulase negativo</i>
Paciente 4	2	<i>E. Coli</i>	<i>E. Coli</i>
Paciente 5	5	<i>M. Morganii</i>	<i>M. Morganii</i>
Paciente 6	0	-	<i>C. Minutissimum</i>
Controle			
Inflamatório			
Paciente 1 (AR)	-	<i>várias espécies</i>	<i>várias espécies</i>
Paciente 2 (AR)	-	-	<i>S. Coagulase negativo</i>
Paciente 3 (AR)	-	-	<i>S. Coagulase negativo</i>
Paciente 4 (AR)	0	-	<i>S. Viridans</i>
Paciente 5 (GPA)	0	-	<i>S. Agalactiae</i>
Paciente 6 (AR)	1	<i>S. Coagulase negativo</i>	-
Controle Saudável			
Paciente 1	3	<i>E. Faecalis</i>	<i>E. Faecalis</i>
Paciente 2	1	<i>S. Viridans</i>	<i>S. Viridans</i>
Paciente 3	3	microbiota uretral	microbiota uretral

NIH-CPSI (Braz), National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (Brazilian). AR: Artrite Reumatóide. GPA: Granulomatose com Poliangite

5. DISCUSSÃO

Historicamente, diversas publicações já sugeriram associações entre a SpA e prostatite. Segundo revisão de 1960, em 1929 Visher avaliou encontrou sinais radiológicos de “osteoartrite” da coluna ou articulação sacroilíaca em 55% de pacientes masculinos jovens com infecção crônica da próstata e supôs uma disseminação linfática da infecção prostática à coluna; em 1953, Romanus reportou sinais de prostatite crônica em 102 de 114 casos de espondilite anquilosante; e diversos outros autores na primeira metade do século XX buscaram reforçar essa correlação entre doença reumática da coluna e infecção genito-urinária, em uma época em que os diagnósticos de EA ou SpA não eram bem classificados¹⁶. Após décadas de esquecimento e escassas publicações acerca desta possível correlação, Pollanen revisitou esta hipótese apoiado nos conceitos de PAMPS e DAMPS elaborados a partir dos anos 1990, sugerindo uma origem prostática de moléculas estimuladoras da inflamação que poderiam ascender para a coluna através dos plexos venoso e linfático perivertebrais (mesmo sem a disseminação da infecção, que continuaria limitada à próstata)¹⁰. Todavia, até o momento não há nenhuma publicação com a comprovação empírica desta hipótese.

Este trabalho procurou pelo aumento de sintomas prostáticos, de colonização bacteriana ou hiperuricosúria em urina após massagem prostática em pacientes com SpA e não foram encontradas diferenças nestas características nos pacientes com SpA em comparação aos grupos de controles inflamatórios ou controles saudáveis. Os resultados, portanto, enfraquecem a hipótese de inflamação prostática por bactérias ou por ácido úrico estar especificamente associada à EA.

Há limitações no presente trabalho. O NIH estabeleceu critérios e classificações de prostatite, sendo que a origem bacteriana é relacionada às categorias I (prostatite aguda) e II (prostatite bacteriana crônica). A categoria III é a

prostatite abacteriana sintomática (sendo a classe IIIA com evidência de inflamação prostática por aumento da contagem de leucócitos em suas secreções ou em biópsia, e a classe IIIb sem evidência de inflamação) e a categoria IV é a prostatite assintomática. As etiologias das classes III e IV são ainda desconhecidas¹⁷.

Outros micro-organismos não-bacterianos ainda não foram devidamente associados a estas formas de prostatite crônica, e não foram pesquisados em nosso estudo. Na categoria III das prostatites (também denominada CP/CPPS – *chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*), que é sua apresentação mais comum, não havendo comprovação de uropatógenos tradicionais, persiste dúvida sobre a presença de possível agente infeccioso que potencialmente levaria a uma resposta inflamatória na própria próstata ou até mesmo estimulação neurogênica ou dano neuropático, uma vez que as pesquisas microbianas da próstata não fornecem resultados conclusivos¹⁸.

No presente estudo não foi feita pesquisa para *Chlamydia*. Sua presença é bem estabelecida na artrite reativa, porém os dados ainda são bastante conflitantes sobre seu potencial papel patológico na EA e Espondiloartrite Indiferenciada. No estudo de Carter e colaboradores¹⁹, foi demonstrada maior frequência de *Chlamydia* em biópsias de tecido sinovial em pacientes com espondiloartrite indiferenciada que em pacientes com osteoartrite, sugerindo que a infecção subclínica por tal bactéria possa ser causa da SpA. Tal pesquisador sugere que a SpA poderia ser uma “forma frustra” ou crônica de artrite reativa.

No entanto, não há evidência de que *Chlamydia* se encontre com mais frequência em pacientes com sintomas de prostatite que em controles saudáveis.²⁰ Além disso sabe-se que a quantidade de leucócitos e em secreções prostáticas não apresenta correlação com a intensidade dos sintomas de prostatite²¹, o que torna controversa a explicação da geração dos sintomas dolorosos em casos crônicos de prostatite

(classe III). É possível tais sintomas não sejam de natureza infecciosa, ou sequer inflamatória.

Lee e colaboradores também compararam a colonização bacteriana prostática em pacientes com Prostatite IIIa (inflamatória) e IIIb (não-inflamatória) com controles saudáveis, através do teste de Meares-Stamey com 4 frascos e biópsias prostáticas. Nesta avaliação de 120 pacientes, não se encontrou diferença entre os grupos e a conclusão foi de que as bactérias encontradas não poderiam ser incriminadas na etiopatogênese dos sintomas²².

Park e colaboradores, em análise de espécimes de prostatectomia radical, evidenciaram que 47,5% dos pacientes apresentavam cristais birrefringentes no tecido prostático²³. Ainda, Person e colaboradores²⁴ evidenciaram que em pacientes com prostatite não bacteriana maiores concentrações de ácido úrico em secreções prostáticas analisadas correlacionavam-se com a intensidade de sintomas prostáticos. Em nosso estudo não foram identificadas diferenças entre as concentrações urinárias de ácido úrico pré e pós-massagem prostática nos 3 grupos, o que sugere que não há hiperuricosúria intra-prostática mais frequente nos pacientes com SpA. No entanto, não se pode descartar completamente que depósitos intra-prostáticos de urato, cristalizados, estivessem presentes e não se manifestaram na forma de ácido úrico solúvel na urina pós-massagem.

A única diferença estatisticamente significativa observada entre os grupos do presente trabalho se refere à positividade do PPMT aumentada nos grupos portadores de alguma doença inflamatória em comparação aos controles saudáveis. O PPMT é considerado positivo quando se identificam patógenos bacterianos apenas na urina coletada após a massagem prostática em relação à urina pré-massagem, sugerindo assim o diagnóstico de prostatite bacteriana¹⁴ e não de colonização/infecção da bexiga. Três pacientes (12%) com SpA e 4 pacientes (19%) do grupo controle inflamatório apresentaram PPMT positivo contra

nenhum dos controles saudáveis, e o perfil microbiológico encontrado é semelhante ao descrito na literatura: Heidler e colaboradores em análises de culturas de tecido prostático obtidos por ressecção trans-uretral de próstata em 43 pacientes identificaram culturas positivas em 13 pacientes (30,2%), sendo 1 *Escherichia coli*, 6 *Enterococcus faecalis*, 1 *Morganella morgani*, 2 *Staphylococcus aureus*, 1 *Staphylococcus epidermidis* e 1 *Corynebacterium glucoronolytikum*²¹.

Embora tenham de ser analisados com a ressalva de serem obtidos com uma amostra pequena e não planejada para esta finalidade, é possível sugerir com os dados apresentados que prostatite bacteriana assintomática ocorre com frequência maior em homens com doença reumática inflamatória crônica que em homens saudáveis. Novos estudos são necessários para confirmar este achado e investigar se essa ocorrência é devida à imunossupressão destes pacientes ou tem relação com a fisiopatologia da doença inflamatória crônica, se o tratamento da prostatite modifica a atividade da doença inflamatória reumática ou se há alguma implicação dessa colonização bacteriana sobre a saúde prostática em longo prazo.

6. CONCLUSÃO

Não se encontrou evidência que suporte a hipótese de prostatite crônica estar associada a EA:

Não há diferença na intensidade dos sintomas de prostatite crônica avaliados pelo NIH-CPSI (Braz) entre a espondiloartrite axial e os grupos controle.

Não há diferença na frequência de colonização microbiana da próstata entre a espondiloartrite axial e o grupo controle com outra doença inflamatória crônica.

Não há diferença na concentração de ácido úrico urinário antes e depois de massagem prostática entre os pacientes com espondiloartrite axial e os grupos controle.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento livre e esclarecido

Eu, _____, portador do RG: _____ e CPF: _____, estou sendo convidado a participar de um estudo denominado “**Investigação sobre o papel da próstata como fonte de estimulação inflamatória na Espondilite Anquilosante e Espondilite Axial**”, que está sendo conduzida pelo Dr. Fabrício de Souza Neves e pelo Dr. Rodrigo Novotny, no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

Este projeto de pesquisa foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética da UFSC (sítio a Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II (Edifício Santa Clara), 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº222, Trindade, Florianópolis-SC. CEP 88040-400 – fone 3721-6094 – e-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br).

O objetivo principal dessa pesquisa é determinar a frequência de prostatite crônica nos pacientes portadores de Espondilite Anquilosante (EA) e espondilite Axial (SpA). Objetivamos também determinar os fatores etiológicos relacionados a prostatite crônica nos pacientes com EA e SpA. Tais conhecimentos possivelmente permitirão melhor entendimento dos mecanismos causadores das doenças em questão, que ainda não são completamente compreendidos. Consequentemente, novas possibilidades de tratamento poderão ser desenvolvidas.

Serão incluídos na pesquisa pacientes portadores de EA, definida de acordo com os critérios de New York (van der Linden 1984) e SpA, definida de acordo com os critérios de classificação do Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) (Rudwaleit 2009), em acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) – Estes pacientes serão considerados “casos”, que são os pacientes portadores das doenças em estudo. Serão também incluídos pacientes “controles”, que são pacientes sem as doenças em análise, e cuja participação permitirá comparações para avaliar as hipóteses desenvolvidas. Será realizada a avaliação urológica

para investigação diagnóstica de prostatite por meio de um questionário clínico (NIH-CPSI(Braz)), pela prova de Meares-Stamey modificada (realizada através da análise de urina obtida antes e após a massagem prostática), uroculturas e pesquisa de ácido úrico na urina dos pacientes.

A minha participação no referido estudo será no sentido de fornecer informações clínicas e amostras de urina pré e após massagem prostática (procedimento realizado através do toque retal, com intenção de permitir identificar possíveis agentes infecciosos/inflamatórios presentes na próstata). Tais ações poderão me trazer o desconforto relacionado ao procedimento de massagem prostática e, em contrapartida, poderão trazer os benefícios relacionados à avaliação prostática como forma de *screening* de câncer de próstata. Embora o *screening* (avaliação de pacientes assintomáticos com objetivo de diagnóstico precoce do Câncer de Próstata) não seja um procedimento completamente isento de riscos, a Sociedade Brasileira de Urologia recomenda que os homens a partir de 50 anos (ou 45 anos, se fatores de risco para a doença) procurem um Urologista para discutir sobre o tema. Caso alguma alteração for identificada, a instituição (HU-UFSC) tem condições de prosseguir a investigação e eventual terapêutica que se fizer necessária. O principal risco relacionável ao *Screening* consiste em identificar possíveis cânceres de comportamento indolente ou pouco agressivo, o que pode gerar um tratamento agressivo a uma doença que não necessariamente traria malefícios ao paciente.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo. Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de que, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo.

Fui avisado de que me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação. Sei, também, que partes desse trabalho poderão ser apresentadas em salas de aula, congressos e outros encontros científicos, ou seja, os resultados da pesquisa poderão ser

comunicados em ambientes de estudo como forma de contribuição para a construção de conhecimentos sobre o assunto que foi estudado. Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de tudo aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico a receber, e que o benefício relacionado à minha participação será de aumentar o conhecimento científico para as áreas de Reumatologia e Urologia, mais especificamente nos conhecimentos relacionados à Espondilite Anquilosante, Espondilite Axial e Prostatites.

Atesto recebimento de uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido onde consta o celular e o e-mail do pesquisador responsável e demais membros da equipe, podendo tirar as minhas dúvidas sobre o projeto e sobre a minha participação, agora ou a qualquer momento.

Nome do Pesquisador: Prof. Fabrício de Souza Neves;

Nome do Pesquisador: Rodrigo Novotny;

Declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Florianópolis, ____ de _____ de 201__.

ANEXO A – NIH-CPSI (Braz) *National Institutes of Health
Chronic Prostatitis Index* - validado para o português do Brasil

Dor ou Desconforto

1. Na última semana, você sentiu alguma dor ou desconforto nas seguintes áreas?
Sim Não
- a. Entre o ânus e os testículos ₁ ₀
b. Testículos ₁ ₀
- c. Na ponta do pênis (Não relacionada com o ato de urinar) ₁ ₀
d. Na área abaixo da cintura (região púbica ou área da bexiga) ₁ ₀
2. Durante a última semana, com que frequência você teve dor ou desconforto em qualquer uma destas áreas?
₀ Nunca
₁ Raramente
₂ Algumas vezes
₃ Frequentemente
₄ Quase sempre
₅ Sempre
3. Na última semana, você sentiu:
Sim Não
- a. Dor ou queimação ao urinar? ₁ ₀
b. Dor ou desconforto durante ou após a ejaculação? ₁ ₀
4. Durante a última semana, que número melhor descreve sua dor ou desconforto MÉDIO, sendo zero nenhuma dor e 10 a pior dor que você possa imaginar.
₀ ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ ₆ ₇ ₈ ₉ ₁₀
NENHUMA A PIOR
DOR DOR QUE
VOCÊ POSSA
IMAGINAR

Micção

5. Durante a última semana, com que frequência você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga depois de terminar de urinar?
₀ Nenhuma vez
₁ Menos de 1 em 5 vezes
₂ Menos de metade das vezes
₃ Metade das vezes
₄ Mais de metade das vezes
₅ Quase sempre

6. Durante a última semana, com que frequência você teve que urinar de novo antes de completar duas horas de ter urinado?
₀ Nenhuma vez
₁ Menos de 1 em 5 vezes
₂ Menos de metade das vezes
₃ Metade das vezes
₄ Mais de metade das vezes
₅ Quase sempre

Impacto dos Sintomas

7. Na última semana, até que ponto os sintomas o impediram de fazer as coisas que você normalmente faz?
₀ Nada
₁ Apenas um pouco
₂ Algumas vezes
₃ Muito
8. Na última semana, quanto você pensou sobre seus sintomas?
₀ Nada
₁ Apenas um pouco
₂ Algumas vezes
₃ Muito

Qualidade de Vida

9. Se você passasse o resto da sua vida com os sintomas que sentiu durante a última semana, como você se sentiria?
₀ Contente
₁ Satisfeito
₂ Geralmente satisfeito
₃ Igualmente satisfeito e insatisfeito
₄ Geralmente insatisfeito
₅ Infeliz
₆ Péssimo

Escore do ISPC:

- Dor: Total dos itens 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 e 4 = ____
- Sintomas Urinários: Total dos itens 5 e 6 = ____
- Impacto sobre Qualidade de Vida: Total dos Itens 7, 8, e 9 = ____

ANEXO B – Comprovante de Submissão - Revista Arthritis & Rheumatology

ScholarOne Manuscripts

<https://mc.manuscriptcentral.com/ar>

Arthritis & Rheumatology

[Home](#)

[Author](#)

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to Arthritis & Rheumatology

Manuscript ID ar-16-1850

Title Asymptomatic bacterial colonization of the prostate in axial spondyloarthritis or other chronic inflammatory rheumatic diseases

Authors Novotny, Rodrigo
Novotny, Cristiano
Pereira, Ivânio
Fialho, Sonia
Zimmermann, Adriana
Neves, Fabricio

Date Submitted 01-Dec-2016

[Author Dashboard](#)

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377: 2127-37.
2. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci* 2011; 341: 284-6.
3. Gallinaro AL, Ventura C, Barros PSD, Gonçalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Bras J Rheumatol* 2010; 50: 581-9.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
5. Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, Garrat A, Packham JC. Impact of ankylosing spondylitis on work in patients across UK. *Scand J Rheumatol* 2011; 40: 34-40.
6. Boonen A, van der Heijde D, Severens JL et al. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 201-8.
7. Pereira JR, Santos RI, Nascimento Jr JM, Schenkel EP. Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010; 15(Supl3): 3551-60.
8. Cragnolini JJ, García-Medel N, de Castro JA. Endogenous processing and presentation of T-cell epitopes from *Chlamydia trachomatis* with relevance in HLA-B27-associated reactive arthritis. *Moll Cell Proteomics* 2009; 8: 1850-9.
9. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced

- reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *ArthritisRheum* 2010; 62: 1298-307.
10. Pollanen R, Sillat T, Pajarinen J et al. Microbial antigens mediate HLA-B27 diseases via TLRs. *J Autoimmun.* 2009 ;32(3-4):172-7.
 11. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like Receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2936-46.
 12. McNaughton CO, Will T. Allopurinol for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4:CD001041.
 13. Novotny C, Deves E, Novotny R, Rodrigues IK, Neves FS. Cultural Adeptation of the National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) – to Brazilian spoken Portuguese: NIH-CPSI(Braz). *Int Braz J Urol* 2013;39(5):683-91.
 14. Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol* 1997;3(1):38-43.
 15. Tang D, Zhang X, Hao Z, Zhou J, Liang C. Prevalence of prostatitis-like symptoms in outpatients with premature ejaculation syndromes: a study in 438 men complaining of ejaculation prematurely. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(7):1829-36.
 16. Ankylosing spondylitis and urogenital infection. *Br Med J* 1960;1:865–6
 17. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and characterization of prostatitis. *JAMA* 1999; 282(3):236-7.
 18. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, Probert KJ, Alexander RB, Litwin MS, et. al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol* 2002;168(3):1048-53.

19. Carter JD, Hervé CG, Espinoza LR, Ricca LR, Valeriano-Marcet J, Snelgrove J, Oszust C, Vasey FB, Hudson AP. Chlamydiae as Etiologic Agents for Chronic Undifferentiated Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(5): 1311–1316.
20. Shortliffe LM, Sellers RG, Schachter J. The characterization of nonbacterial prostatitis: search for an etiology. *J Urol.* 1992;148:1461.
21. Heidler S, Bretterbauer K, Schwarz S, Albrecht W. Diversity of bacterial urine and prostate gland tissue cultures in patients undergoing transurethral prostate gland resection. *Urol Int.* 2016;97(3):336-339.
22. Lee JC, Muller CH, Rothman I, Agnew KJ, Eschenbach D, Ciol MA, Turner JA, Berger RE. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol.* 2003;169:584-7
23. Park JJ, Roudier MP, Soman D, Mokadam NA, Simkin PA. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open* 2014;4: e005308. doi:10.1136/bmjopen
24. Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* 1996 ;155:958-60.