



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Marcello Henrique Araujo da Silva

**Os efeitos adversos da dutasterida e tansulosina na histoarquitetura do  
pênis e dos rins de ratos**

Rio de Janeiro

2022

Marcello Henrique Araujo da Silva

**Os efeitos adversos da dutasterida e tansulosina na histoarquitetura do pênis e dos rins  
de ratos**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Benchimol de Souza

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/A

S586 Da Silva, Marcello Henrique Araujo  
Os efeitos adversos da dutasterida e tansulosina na histoarquitetura do pênis e dos rins de ratos / Marcello Henrique Araujo da Silva. – 2022.  
80 f.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Benchimol de Souza.

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas.

1. Histologia. 2. Combinação de Medicamentos. 3. Dutasterida - uso terapêutico. 4. Tansulosina - uso terapêutico. I. Souza, Diogo Benchimol de. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 615.015.2/3:591.8

Bibliotecário: Hugo da Costa Maia Bernardo - CRB-7/7426

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Marcello Henrique Araujo Da Silva

**Os efeitos adversos da dutasterida e tansulosina na histoarquitetura do pênis e dos rins de ratos**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Aprovada em 31 de dezembro de 2022.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Benchimol de Souza  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Luciano Alves Favorito  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Waldemar Silva Costa  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Bruno Félix Patrício  
Universidade Federal Fluminense

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Leonardo de Albuquerque dos Santos Abreu  
Universidade Estácio de Sá

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Jorge Luiz Medeiros Júnior  
Centro Universitário de Valença

Rio de Janeiro

2022

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese a Jane da Conceição A. da Silva, Ana Beatriz A. da Silva, Sergio B. dos Santos e Luis Claudio da Silva, que me proveram inspiração, força e conforto nos momentos mais difíceis e compreenderam o papel desta dissertação, para a comunidade científica.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Diogo Benchimol de Souza, meu orientador, pelo tempo dedicado a orientação, pelos ensinamentos durante os anos de convivência no Laboratório de Pesquisa Urogenital. Agradeço por me aceitar como seu orientando neste programa. O meu muito obrigado, parte do pesquisador que me tornei vem da admiração que tenho por você.

Agradeço ao Prof. Dr. Waldemar Silva Costa que é mais que um mestre. Obrigado por tudo meu amigo, não existem palavras que eu possa utilizar aqui para falar da honra que eu tenho de falar que aprendi e convivi com você. Obrigado pelos ensinamentos durante esses anos de convivência. Obrigado por contribuir em diversos momentos nesses últimos nove anos.

Agradeço imensamente aos meus primeiros orientadores Prof. Dr. Jorge Luiz Medeiros Júnior e Prof. Dr. Bruno Félix Patrício, pela oportunidade de aprender com os senhores, pelos conselhos e pelos “puxões de orelha”, que sinceramente espero que continuem acontecendo durante a minha vida científica. Eu tentei fazer o meu melhor todos esses anos e a forma que encontrei de demonstrar o meu agradecimento aos senhores.

Agradeço ao Prof. Dr. Francisco José Barcellos Sampaio, ex-coordenador do Curso de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, pela oportunidade de participar do curso de pós-graduação. Agradeço ao Prof. Dr. Luciano Favorito, coordenador do Curso de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, pelos ensinamentos durante esse percurso.

Agradeço ao meu amigo que considero um irmão Prof. Roger Gaspar Marchon, por todos esses anos trabalhando juntos e certamente continuaremos desenvolvendo muitos trabalhos pela frente. Agradeço em especial aos meus alunos de iniciação científica (Nathan, Simone e Pedro) que participaram deste projeto de pesquisa desde o desenho experimental do mesmo. O meu mais sincero obrigado foi uma grande honra ter trocado conhecimento com vocês, sem vocês nada seria possível.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa durante todo o meu curso do doutorado acadêmico. Agradeço a Universidade do Estado do Rio de Janeiro, pelo espaço cedido para o desenvolvimento deste trabalho.

*“... Eu fui até hoje duro demais comigo mesmo, com as pessoas que fazem parte do meu meio ambiente, da minha família, mas comigo mesmo, sobretudo pelo esforço e dedicação que eu coloquei para mim mesmo, os objetivos de vencer e ser competitivo ...”*

*Ayrton Senna Da Silva*

## RESUMO

DA SILVA, Marcello Henrique Araujo. *Os efeitos adversos da dutasterida e tansulosina na histoarquitetura do pênis e dos rins de ratos*. 2022. 80 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A dutasterida é uma droga utilizada no tratamento da hiperplasia próstata benigna, contudo, o uso dessa medicação pode gerar efeitos adversos. O tratamento combinado da dutasterida com a tansulosina tem sido apontado como atenuador de tais efeitos adversos. Entretanto, ainda não sabemos se o tratamento combinado (dutasterida e tansulosina) gerar efeitos adversos ou se preserva a histoarquitetura do pênis e dos rins. O objetivo deste estudo é investigar se o uso da dutasterida, tansulosina e o tratamento combinado (dutasterida e tansulosina) pode alterar a morfologia peniana e renal. Foram utilizados 40 ratos machos com 90 dias de vida. Os animais foram divididos em quatro grupos, cada um com 10 animais: grupo Ctrl, composto por ratos controle; grupo Dut, composto por ratos tratados com dutasterida (0,5 mg/kg/dia); grupo Tam, composto por ratos tratados com tansulosina (0,4 mg/kg/dia); grupo CombAT, composto por ratos tratados com dutasterida (0,5 mg/kg/dia) e tansulosina 0,4 mg/kg/dia). Todos os animais foram submetidos ao tratamento por via oral durante 40 dias. Após tal período, os animais foram mortos e os pênis e rins foram coletados e processados para análise histomorfométrica e estereológica. O grupo CombAT apresentou mais alterações na histoarquitetura do corpo cavernoso (tecido conjuntivo, músculo liso e sinusóide) do que os animais dos grupos Dut e Tam. No grupo Tam, também identificamos alterações na morfologia do pênis, embora essas alterações sejam menores que nos animais dos grupos CombAT e Dut. Alterações significativas na morfologia renal também foram identificadas, destacamos uma redução do volume glomerular nos animais dos grupos Dut e CombAT. O grupo Tam também apresentou alteração do volume glomerular, contudo, essa alteração foi menor. Os grupos Dut, CombAT e Tam demonstraram uma perda considerável de glomérulos. O grupo Dut apresentou um dano renal maior que os grupos Tam e CombAT. O tratamento combinado (CombAT) alterou mais a histoarquitetura do pênis dos ratos, tais alterações podem afetar à função erétil dos roedores. Nos rins, o tratamento combinado não preservou a morfologia renal, gerando uma perda considerável de glomérulos.

Palavras-chave: hiperplasia prostática benigna; dutasterida; disfunção erétil; tansulosina; rim; *Wistar*; pênis.

## ABSTRACT

DA SILVA, Marcello Henrique Araujo. *The adverse effects of dutasteride and tamsulosin on the penis and kidneys of rats*. 2022. 80 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Dutasteride is a drug used in the treatment of benign prostatic hyperplasia, however, the use of this medication can generate adverse effects. The combined treatment of dutasteride with tamsulosin has been shown to mitigate such adverse effects. However, we still do not know whether the combined treatment (dutasteride and tamsulosin) generates adverse effects or whether it preserves the histoarchitecture of the penis and kidneys. The aim of this study is to investigate whether the use of dutasteride, tamsulosin and the combined treatment (dutasteride and tamsulosin) can alter penile and renal morphology. 40 male rats with 90 days of life were used. The animals were divided into four groups, each with 10 animals: Ctrl group, composed of control rats; Dut group, composed of rats treated with dutasteride (0.5 mg/kg/day); Tam group, composed of rats treated with tamsulosin (0.4 mg/kg/day); CombAT group, composed of rats treated with dutasteride (0.5 mg/kg/day) and tamsulosin 0.4 mg/kg/day). All animals underwent oral treatment for 40 days. After this period, the animals were killed and the penis and kidneys were collected and processed for histomorphometric and stereological analysis. The CombAT group showed more alterations in the histoarchitecture of the corpus cavernosum (connective tissue, smooth muscle and sinusoid) than the animals in the Dut and Tam groups. In the Tam group, we also identified alterations in the morphology of the penis, although these alterations were smaller than in the animals of the CombAT and Dut groups. Significant changes in renal morphology were also identified, we highlight a reduction in glomerular volume in the animals of the Dut and CombAT groups. The Tam group also showed changes in glomerular volume, however, this change was smaller. The Dut, CombAT and Tam groups showed considerable loss of glomeruli. The Dut group showed greater renal damage than the Tam and CombAT groups. The combined treatment (CombAT) altered more the histoarchitecture of the rat's penis, such alterations may affect the erectile function of the rodents. In the kidneys, the combined treatment did not preserve the renal morphology, generating a considerable loss of glomeruli.

Keywords: benign prostatic hyperplasia; dutasteride; erectile dysfunction; tamsulosin; kidney; *Wistar*; rat.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ilustração das diferentes estruturas do pênis humano.....	17
Figura 2	Ilustração de um corte transversal do pênis humano.....	18
Figura 3	Artérias do pênis humano.....	19
Figura 4	Plexo venoso do pênis humano.....	20
Figura 5	Divisão anatômica do pênis do rato.....	21
Figura 6	Fotomicrografia do corte transversal do terço médio do pênis de rato.....	22
Figura 7	Fotomicrografia do corpo cavernoso de um rato controle.....	22
Figura 8	Vista superior de uma secção transversal dos rins.....	24
Figura 9	Microscopia eletrônica de varredura (MEV) de um molde de resina de poliéster.....	26
Figura 10	Desenho esquemático da organização estrutural do néfron.....	27
Figura 11	Fotografia do rim humano e de rato com vista interna por meio de um corte coronal.....	28
Figura 12	Desenho esquemático da ação inibitória da tansulosina na liberação de cálcio.....	30
Figura 13	Divisão dos animais nos diferentes grupos experimentais.....	33
Figura 14	Procedimento de gavagem.....	34
Figura 15	Sala de manipulação em processo de desinfecção.....	35
Figura 16	Armazenamento na cabine de segurança biológica TROX technik classe II A1.....	36
Figura 17	Mensuração da área do corte transversal do pênis no software Image J.....	39
Figura 18	Mensuração da densidade de superfície do tecido conjuntivo e do sinusóide..	41
Figura 19	Demonstração de quantificação da relação córtex/não-córtex por contagem de pontos no programa <i>Image J</i> .....	43
Figura 20	Print Screen do programa Image J: aplicação da grade de pontos do sistema teste M42 à imagem histológica do córtex renal por sobreposição.....	45
Figura 21	Fotomicrografias da área do corte transversal do pênis dos diferentes grupos.....	51
Figura 22	Fotomicrografia do corpo cavernoso dos diferentes grupos.....	55
Figura 23	Fotomicrografias das fibras do sistema elástico no corpo cavernoso dos diferentes grupos.....	57

Figura 24	Fotomicrografias polarizadas dos corpos cavernosos dos diferentes grupos...	59
Figura 25	Fotografias de cortes transversais dos rins de animais dos diferentes grupos.....	64
Figura 26	Fotomicrografias dos rins dos diferentes grupos.....	67

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Área do corte transversal do pênis.....	48
Gráfico 2	Área do corte transversal do corpo cavernoso com a túnica albugínea.....	49
Gráfico 3	Área do corte transversal do corpo cavernoso sem a túnica albugínea.....	49
Gráfico 4	Área da túnica albugínea do corpo cavernoso.....	50
Gráfico 5	Densidade de superfície do espaço sinusoidal no corpo cavernoso.....	52
Gráfico 6	Densidade de superfície do tecido conjuntivo no corpo cavernoso.....	53
Gráfico 7	Densidade de superfície do músculo liso no corpo cavernoso.....	54
Gráfico 8	Densidade de superfície das fibras do sistema elástico.....	56
Gráfico 9	Peso renal.....	61
Gráfico 10	Volume renal.....	62
Gráfico 11	Volume cortical.....	62
Gráfico 12	Relação córtico-medular.....	63
Gráfico 13	Densidade volumétrica.....	65
Gráfico 14	Volume glomerular ponderado médio (VWGV).....	66
Gráfico 15	Número de glomérulos por rim.....	66

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados histomorfométricos do terço médio dos pênis dos animais.....	60
Tabela 2 –	Dados histomorfométricos dos rins dos animais.....	68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CC	Corpo cavernoso
CEUA	Comissão de Ética para o Cuidado e Uso de Animais Experimentais
Ctrl	Ratos <i>Wistar</i> não medicados
Dut	Ratos <i>Wistar</i> medicados com dutasterida
Tam	Ratos <i>Wistar</i> medicados com tansulosina
CombAT	Ratos <i>Wistar</i> medicados com dutasterida e tansulosina
DE	Disfunção erétil
DHT	Dihidrotestosterona
HPB	Hiperplasia prostática benigna
LUTS	Sintomas do trato urinário inferior
Sv	Densidade de superfície
VEGF	Fator de crescimento endotelial
TT	Testosterona

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
β	Beta
cm	Centímetros
μm	Micrômetro
α	Alfa
Kg	Quilograma
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mm <sup>2</sup>	Milímetro quadrado

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
1	<b>OBJETIVO</b> .....	32
1.1	<b>Objetivo geral</b> .....	32
1.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	32
2	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	33
2.1	<b>Modelo experimental</b> .....	33
2.2	<b>Manipulação dos fármacos</b> .....	34
2.3	<b>Eutanásia</b> .....	37
2.4	<b>Procedimentos histológicos</b> .....	37
2.5	<b>Análise histomorfométrica do pênis</b> .....	38
2.5.1	<u>Áreas do pênis</u> .....	38
2.5.2	<u>Densidade de superfície (Sv)</u> .....	39
2.6	<b>Análise morfométrica dos rins</b> .....	41
2.6.1	<u>Avaliações biométricas</u> .....	41
2.6.2	<u>Procedimentos histológicos nos rins</u> .....	43
2.6.3	<u>Análises estereológicas</u> .....	44
2.6.4	<u>Densidade volumétrica glomerular</u> .....	44
2.6.5	<u>Volume glomerular médio</u> .....	46
2.6.6	<u>Número de glomérulos total por rim</u> .....	47
2.6.7	<u>Análises estatísticas</u> .....	47
3	<b>RESULTADOS</b> .....	48
3.1	<b>Área do corte transversal do terço médio do pênis</b> .....	48
3.1.1	<u>Área do corte transversal do corpo cavernoso com a túnica albugínea</u> .....	48
3.1.2	<u>Área do corte transversal do corpo cavernoso sem a túnica albugínea</u> .....	49
3.1.3	<u>Área da túnica albugínea do corpo cavernoso</u> .....	50
3.1.4	<u>Densidade de superfície do espaço sinusoidal no corpo cavernoso</u> .....	52
3.1.5	<u>Densidade de superfície do tecido conjuntivo no corpo cavernoso</u> .....	52
3.1.6	<u>Densidade de superfície do músculo liso do corpo cavernoso</u> .....	53
3.1.7	<u>Densidade de superfície das fibras do sistema elástico</u> .....	56
3.1.8	<u>Análise qualitativa do colágeno no corpo cavernoso</u> .....	58

3.2	<b>Peso dos rins</b> .....	61
3.2.1	<u>Volume renal</u> .....	61
3.2.2	<u>Volume cortical</u> .....	62
3.2.3	<u>Relação córtico-medular</u> .....	63
3.2.4	<u>Densidade volumétrica</u> .....	65
3.2.5	<u>Volume glomerular médio (VWGV)</u> .....	65
3.2.6	<u>Número de glomérulos por rim</u> .....	66
4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	69
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	73
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	74
	<b>ANEXO A – Certificado da comissão de ética para execução do trabalho</b> .....	80

## INTRODUÇÃO

### *Anatomia e histologia do pênis*

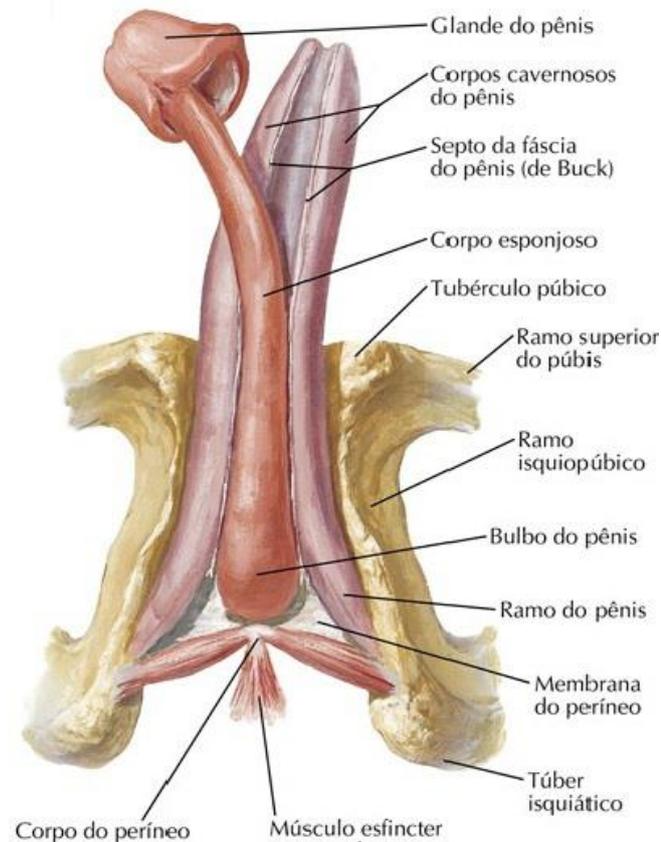
O pênis é dividido em duas porções: a raiz, situada no espaço superficial do períneo que é responsável pela fixação e estabilização do pênis e a porção livre, que forma a maior parte do órgão e é constituído por três estruturas eréteis, os dois corpos cavernosos (CC) e o corpo esponjoso que apresenta uma expansão distal coberta por pele, a glande do pênis (1, 2).

A raiz do pênis é formada por uma extremidade central dilatada, o bulbo e duas porções laterais os ramos ou pilares do pênis. O bulbo do pênis fica localizado no intervalo entre os dois ramos, estando fixado à superfície interior da face inferior do diafragma urogenital, continuando-se anteriormente com o corpo esponjoso e é atravessado em sua porção central pela uretra bulbar, sendo envolvido pelo músculo bulbo esponjoso (1).

A contração do músculo bulbo esponjoso auxilia o esvaziamento da uretra na fase final da micção e durante a emissão do líquido seminal. Os ramos do pênis são formações alongadas, intimamente aderidas à porção inferior do ísquio e púbis, estando revestidos pelos músculos isquiocarvenosos; a contração desses músculos é responsável pela compressão da raiz do CC o que aumentaria a rigidez peniana. A contração dos músculos isquiocavernosos atuaria aumentando a rigidez peniana principalmente durante a penetração (1).

A porção livre do pênis é dividida em corpo e glande, região coberta por uma dobra cutânea denominada prepúcio. A parte superior do corpo peniano é também chamada de região dorsal e a parte inferior, onde está localizada a uretra de região ventral [figura 1] (1, 3).

Figura 1 – Ilustração das diferentes estruturas do pênis humano

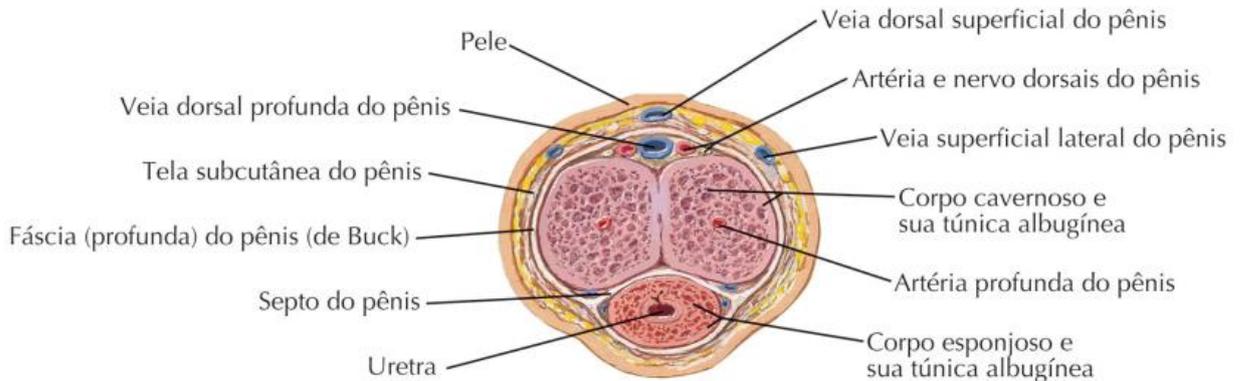


Fonte: Netter (4).

O corpo do pênis é formado por três estruturas eréteis que se ingurgitam de sangue durante a ereção, os dois CC e o corpo esponjoso. Os CC estão situados na região dorsal do pênis, ou seja, a região pósteros-superior, quando o pênis está em ereção (3). O corpo esponjoso é atravessado pela uretra e se situa na região ventral do pênis, ou seja, a região que está em contato com a região perineal quando o pênis está em estado flácido. O corpo esponjoso tem continuidade numa região distal dilatada a glande do pênis (1).

A fáscia superficial apresenta uma pequena quantidade de fibras musculares lisas e é quase totalmente desprovida de gordura. Esta fáscia tem continuação com a túnica de dartos da bolsa escrotal e com a fáscia superficial do períneo. Inferiormente à fáscia superficial do pênis encontramos uma continuação da fáscia perineal profunda; a fáscia profunda do pênis ou fáscia de Buck (1). A fáscia de Buck é uma fáscia forte e membranácea, envolvendo ambos os CC e o corpo esponjoso [figura 2] (1, 5).

Figura 2 – Ilustração de um corte transversal do pênis humano



Fonte: Netter (4).

Sobre a fásia profunda do pênis, encontramos um envoltório fibroso denso, a túnica albugínea do pênis. A porção da túnica albugínea que envolve o CC é mais espessa do que a túnica albugínea que envolve o corpo esponjoso. Da túnica albugínea partem numerosas trabéculas que dividem o interior dos corpos eréteis em espaços cavernosos (1).

A túnica albugínea, principalmente a porção que envolve os CC tem papel importante na ereção peniana. A túnica albugínea dos CC é constituída principalmente de feixes colágenos espessos, contendo poucas fibras elásticas. Como a túnica albugínea se expande durante a ereção, o arranjo dos feixes colágenos deve ser de tal forma a permitir esta expansão. A espessura da túnica albugínea que em estado flácido tem cerca de 2 a 3 mm. Em ereção essa é de 0,5mm (1).

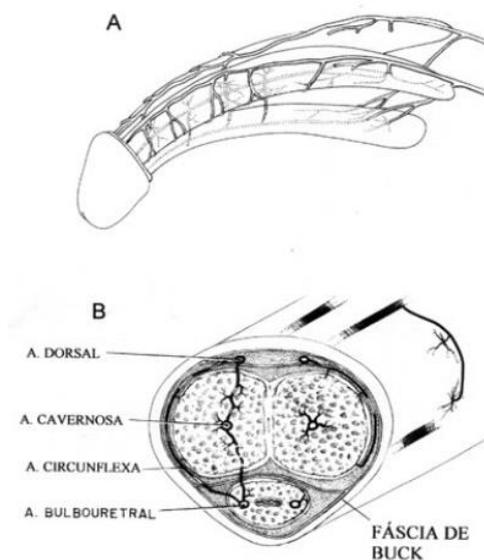
A túnica albugínea é formada quase inteiramente por fibras colágenas espessas. Desde a superfície profunda da túnica, colunas fibrosas penetram a substância do CC em diferentes profundidades. Tanto a túnica albugínea quanto as colunas fibrosas dela originadas possuem ondulações e suas fibras elásticas são escassas. A túnica albugínea é atravessada por vasos e nervos. Estes impedem a compressão dos vasos e nervos durante a ereção. Apesar de a túnica albugínea ser constituída quase completamente por material não extensível, ela está apta a se expandir durante a ereção, em função das ondulações de suas fibras colágenas no estado flácido (1, 5).

O pênis é irrigado pelas duas artérias pudendas internas, ramos da artéria ilíaca interna. Após enviar seus vários ramos perineais a artéria pudenda interna passa a ser chamada de artéria comum do pênis, que envia três ramos: a artéria dorsal do pênis, a artéria bulbouretral e a artéria cavernosa. A artéria cavernosa se situa no interior do CC, a artéria bulbouretral é responsável pela irrigação do corpo esponjoso e uretra e artéria dorsal do pênis que fica situada entre a

túnica albuginea e a fáscia de Buck. As artérias penianas se ramificam originando artérias menores que se dirigem para os espaços cavernosos, as artérias helicinais (1-3).

As artérias cavernosas e seus ramos helicinais são envolvidas por uma bainha fibrosa. Essas bainhas estabelecem ligações com as trabéculas da túnica albuginea. A pressão durante a ereção é muito elevada, as artérias se tornariam inabilitadas a funcionar se não fossem envolvidas pela bainha fibrosa. Esse arranjo anatômico provavelmente previne o colapso das artérias durante a ereção, quando os elementos da trama fibrosa estão esticados. As artérias helicinais também podem estabelecer essas ligações, enquanto as arteríolas terminais abrem-se dentro dos espaços cavernosos. Feixes de músculo liso foram observados no interior das bainhas fibrosas das artérias. Em alguns locais, esses feixes podem ser vistos perfurando a bainha fibrosa da artéria cavernosa e ganhando conexão com o tecido muscular do parênquima [figura 3] (1).

Figura 3 – Artérias do pênis humano



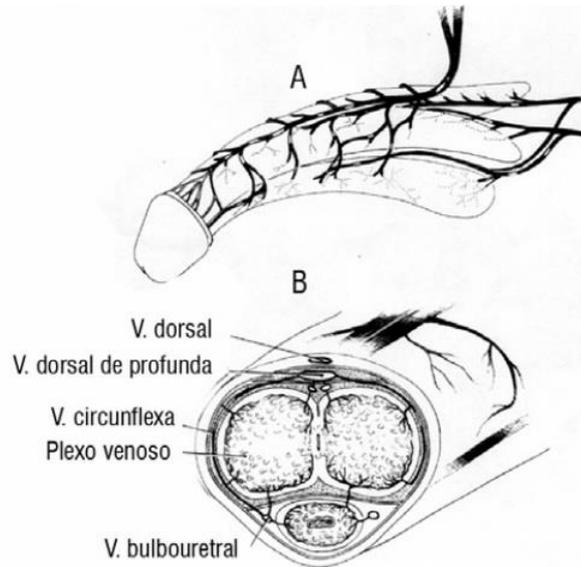
Legenda: A – Ramificação da artéria pudenda interna, mostrando o trajeto dos ramos penianos e B – Corte transversal do evidenciando a disposição das artérias do pênis.

Fonte: Nardi (1).

A drenagem venosa dos CC se origina em pequenas vênulas advindas dos espaços perisinusoidais situados abaixo da túnica albuginea. Essas veias drenam para as veias emissárias, que atravessam a túnica albuginea e desembocam nas veias circunflexas, situadas lateralmente aos CC. As veias circunflexas drenam para a veia dorsal profunda do pênis que por sua vez desemboca no plexo venoso periprostático. As veias circunflexas são providas de

uma ou mais válvulas. A pele e a tela subcutânea do pênis são drenadas para a veia dorsal superficial do pênis que desemboca geralmente na veia safena magna [figura 4] (1).

Figura 4 – Plexo venoso do pênis humano

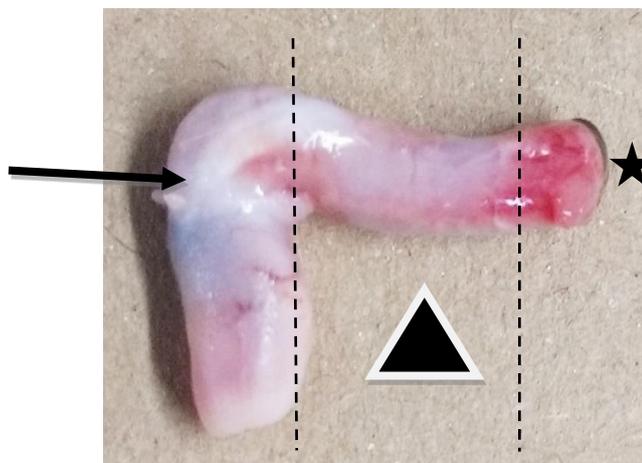


Legenda: A – Formação do plexo venoso periprostático e B – Corte transverso do CC mostrando a disposição das veias.

Fonte: Nardi (1).

O pênis do rato não é igual ao do homem, porém este modelo continua sendo bastante utilizado no estudo da disfunção erétil (DE) (6-10), uma vez que apresenta as mesmas estruturas histológicas (músculo liso, tecido conjuntivo trabecular e espaço sinusoidal) no corpo cavernoso. O pênis do rato é dividido em três porções: proximal, médio e distal [Figura 5] (11).

Figura 5 – Divisão anatômica do pênis do rato



Legenda: Imagem do pênis de rato após ser dissecado, com indicações de sua divisão em três porções: proximal (estrela), porção média (cabeça de seta) e porção distal (seta preta de espessura). As linhas tracejadas indicam a região aproximada da divisão em terços.

Fonte: O autor, 2018

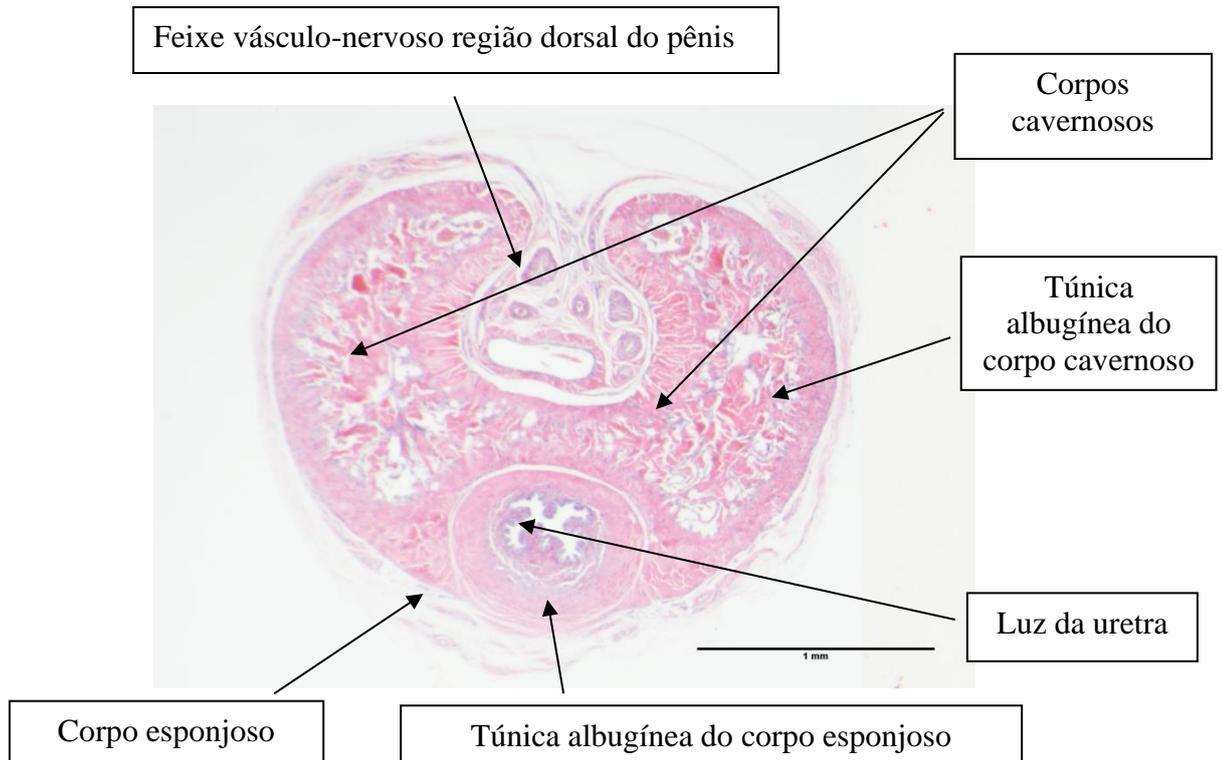
A porção proximal é a região localizada próxima ao bulbo do pênis, com sua inserção nos ramos do ísquio e púbis, onde os CC estão separados. A porção média é limitada distalmente pela flexura do pênis. A porção média do pênis do rato é composta por dois CC, totalmente unidos entre si e situados dorsalmente ao corpo esponjoso. Cada estrutura erétil é recoberta por uma túnica fibrosa, denominada túnica albugínea (11).

Diferente do pênis humano, os ratos possuem no terço distal uma estrutura osteocartilagínea. Por esta razão, a região peniana que possui as estruturas mais semelhantes ao pênis humano é a porção média, e, portanto, esta região foi estudada neste modelo experimental (11).

As trabéculas do CC são compostas por tecido conjuntivo, e neste tecido conjuntivo existe uma predominância de fibras colágenas, com poucas fibras do sistema elástico. Tais fibras (colágenas e do sistema elástico) conferem suporte às células musculares lisas, que circundam os espaços sinusoidais do CC (11).

O músculo liso do pênis do rato localiza-se na região perissinusoidal, enquanto no homem o músculo liso mistura-se ao tecido conjuntivo e elástico para formar as trabéculas do CC. O corpo esponjoso é similar ao corpo cavernoso humano e apresenta em seu interior a uretra peniana. Ele também possui sinusóides e trabéculas, porém em proporções menores que as dos CC. A túnica albugínea é uma túnica espessa formada basicamente por tecido conjuntivo fibroso e elástico [Figura 6 e 7] (11).

Figura 6 - Fotomicrografia do corte transversal do terço médio do pênis de rato

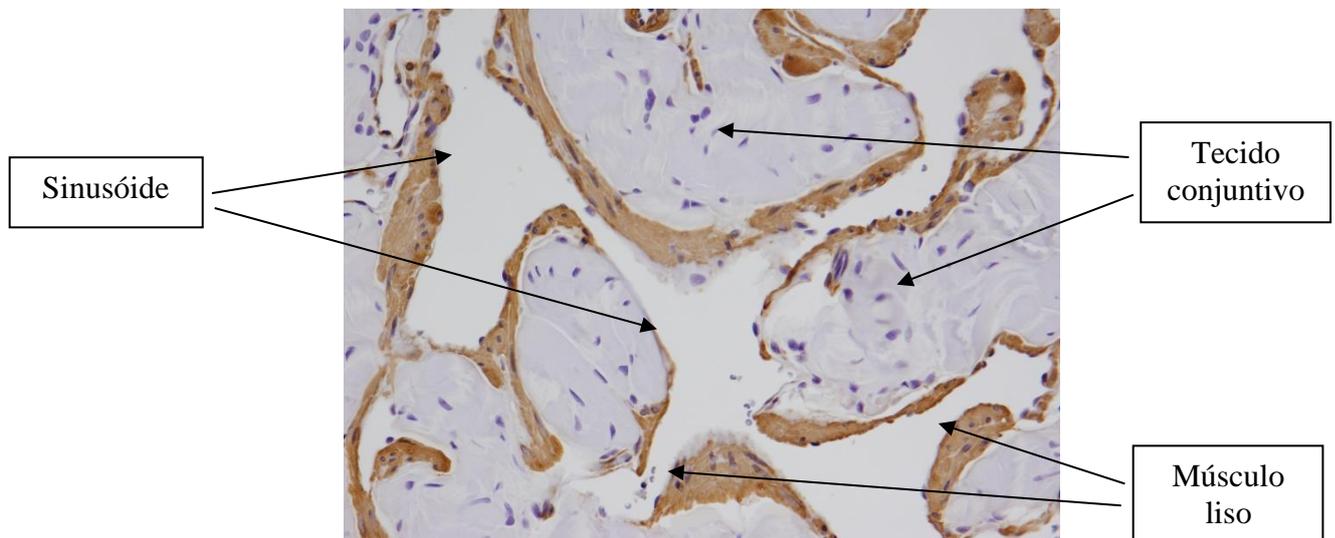


Legenda: Fotomicrografia dos principais componentes no corte transversal do terço médio do pênis de rato.

Fonte: O autor, 2018.

Nota: Hematoxilina e Eosina, objetiva de 2x.

Figura 7 - Fotomicrografia do corpo cavernoso de um rato controle.



Legenda: Fotomicrografia de parte do corpo cavernoso, mostrando as trabéculas formadas basicamente por tecido conjuntivo (lilás) que envolvem os espaços denominados de sinusóides (luz). O músculo liso (marrom) localizado na região perissinusoidal. As estruturas estão indicadas por setas acompanhadas de sua nomenclatura.

Fonte: O autor, 2019.

Nota: Imunohistoquímica de alfa-actina, objetiva de 40x.

### *Anatomia e histologia do rim*

Os rins são órgãos pares, no homem esses órgãos tem forma de um grão de feijão e estão situados no retroperitônio e repousando na parede posterior do abdômen. Os rins tem uma forma característica, apresentando um pólo ou extremidade superior um pólo ou extremidade inferior, uma borda convexa lateralmente e uma borda côncava medialmente. A borda medial possui uma depressão, o hilo renal, que contém os vasos renais e a pelve renal (3, 12).

Foi verificado em adultos que o rim esquerdo é maior que o rim direito, e estes achados estão de acordo com achados morfométricos em rins fetais. O rim direito apresenta um comprimento médio de 10,97cm, enquanto o rim esquerdo apresenta um comprimento médio de 11,21cm (12).

Como os rins estão colocados na parede abdominal posterior, em contato com o músculo psoas maior a cada lado, os seus eixos longitudinais são paralelos à direção oblíqua do músculo psoas. Como o músculo psoas maior possui a forma de um cone, os rins também são inclinados posteriormente sobre o eixo longitudinal; assim, os pólos superiores são mediais e mais posteriores que os pólos inferiores (12).

A superfície do rim é coberta por uma lâmina de tecido fibroso, a cápsula renal. Cada rim é envolvido por uma massa de tecido adiposo, localizada entre a cápsula fibrosa e a fáscia renal. A gordura perirrenal é envelopada pela fáscia renal (fáscia de Gerota) na espécie humana (13).

A fáscia renal é circundada anterior e posteriormente por outra camada de tecido adiposo, muito variável em espessura. As camadas anterior e posterior da fáscia renal (fáscia de Gerota) subdividem o espaço retroperitoneal em três compartimentos:

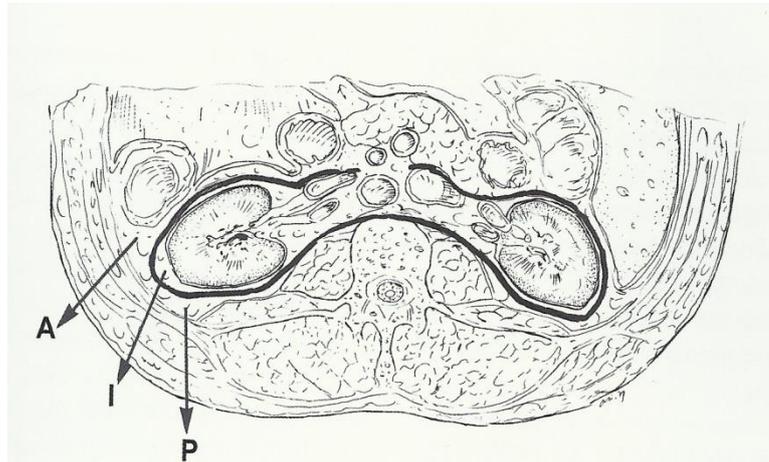
- I) o espaço perirrenal posterior, que contém apenas gordura;
- II) o espaço perirrenal, que contém as glândulas supra renais, os rins e os ureteres proximais, junto com a gordura perirrenal;
- III) o espaço perirrenal anterior, que em contraste com os espaços intermediário e posterior, estende-se por meio da linha média de um lado a outro do abdômen e contém os cólons ascendente e descendente, a 2<sup>a</sup> porção do duodeno e o pâncreas.

Na parte inferior dos rins, as camadas da fáscia renal terminam fusionando-se fracamente ao redor do ureter. Na parte superior dos rins, a fáscia renal apresenta duas camadas que se unem acima da glândula supra renal e terminam unidas à fáscia infra-diafragmática. Além disso, uma camada adicional de fáscia separa a glândula suprarrenal do rim. Lateralmente,

as duas camadas da fáscia renal fusionam-se atrás do cólon descendente e do ascendente. Medialmente, a camada fascial posterior é fusionada com a dos músculos espinhais. A camada fascial anterior mistura-se com o tecido conjuntivo dos grandes vasos (aorta e veia cava inferior) (5, 13).

Geralmente, o rim esquerdo é localizado mais superiormente que o direito, sendo a superfície posterior do rim direito cruzada pela décima segunda costela e a do rim esquerdo cruzada pela décima primeira e décima segunda costelas. A superfície posterior do diafragma está unida à extremidade da 11<sup>a</sup> e da 12<sup>a</sup> costelas. Próximo à coluna vertebral, o diafragma está conectado aos músculos da parede posterior do abdômen e forma os ligamentos arqueados medial e lateral de cada lado [figura 8] (2, 13).

Figura 8 - Vista superior de uma secção transversal dos rins



Legenda: A= espaço para-renal anterior, que diferente dos espaços posterior e intermediário, estende-se através da linha média de um lado a outro do abdômen e contém os cólons ascendente e descendente, a alça duodenal (2<sup>a</sup> porção) e o pâncreas.

Fonte: Sampaio (12).

A borda medial do rim possui uma depressão, o hilo renal, que contém os vasos renais e a pelve renal. A artéria renal se dicotomiza em um ramo anterior e um ramo posterior, o ramo posterior (artéria retropiélica) continua para irrigar o segmento renal posterior sem ramificação significativa adicional, o ramo anterior se divide dando origem a três ou quatro artérias segmentares (12).

As artérias segmentares se dividem antes de penetrar no parênquima renal em artérias interlobares (artérias infundibulares) que cursam adjacentes aos infundíbulos dos cálices maiores aos cálices menores, penetrando nas colunas renais entre as pirâmides renais. Ao progredirem, as artérias interlobares dão origem, geralmente por uma divisão dicotômica, às artérias arqueadas (12).

Das artérias arqueadas saem as artérias interlobulares, que cursam em direção à periferia, e de onde se originam as arteríolas aferentes dos glomérulos. A arteríola aferente se invagina na cápsula glomerular (cápsula de Bowman) formando o glomérulo, de onde sai a arteríola eferente. O complexo formado pelo glomérulo invaginado dentro da cápsula é chamado de corpúsculo renal (12, 14, 15). O corpúsculo renal é dividido em: cápsula de Bowman, glomérulo e uma região chamada de espaço glomerular (16).

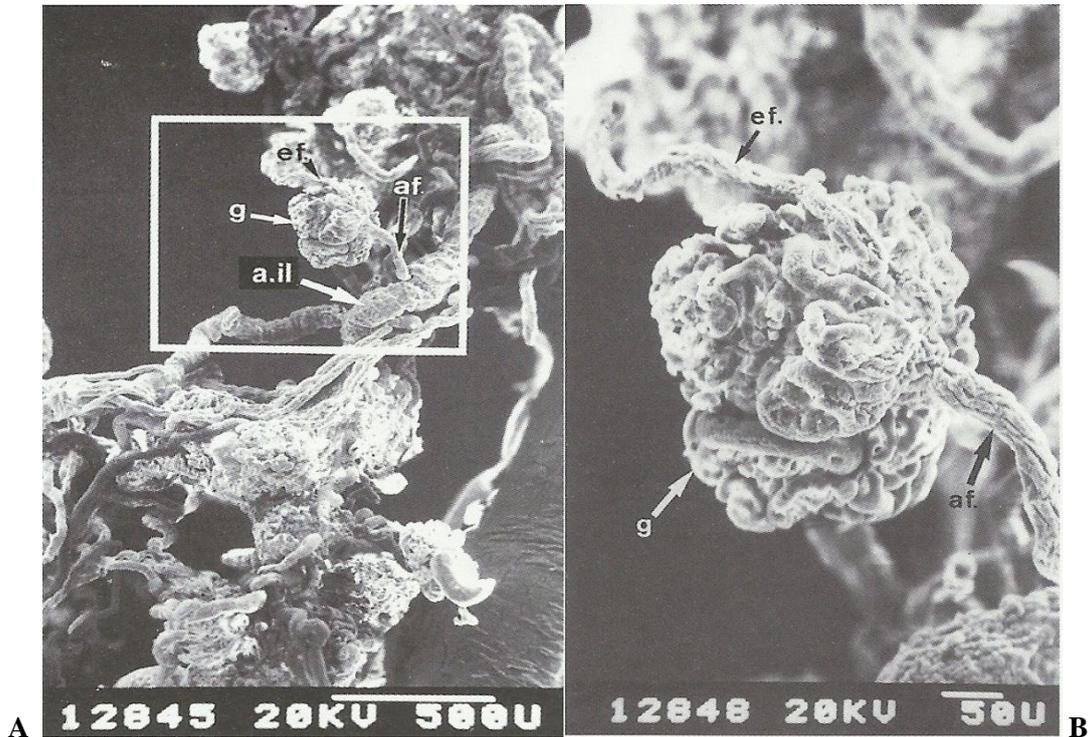
A cápsula de Bowman é composta por dois folhetos, um visceral, que recobre um enovelado de vasos sanguíneos denominado glomérulo, um parietal, que dá limites ao corpúsculo renal. No corpúsculo renal há uma região chamada de polo vascular, onde se localiza a arteríola aferente e eferente. Além disso, no polo urinário, origina-se o túbulo contorcido proximal (16).

Os glomérulos são formados por capilares arteriais, e são responsáveis pela filtração do sangue. O filtrado glomerular tem composição semelhante à do plasma sanguíneo, porém quase não possui proteínas, pois as macromoléculas não atravessam a parede dos capilares (16).

Os capilares glomerulares possuem células mesangiais em certas regiões da sua parede. Existem pontos em que a lâmina basal não envolve toda a circunferência de um só capilar, constituído uma membrana comum a duas ou mais alças capilares. É principalmente neste espaço entre capilares que se localizam nas células mesangiais (16).

As células mesangiais dão suporte estrutural para o glomérulo, sintetizando a matriz extracelular, fagocitam e digerem substâncias normais e patológicas, como prostaglandinas e endotelinas. O corpúsculo glomerular é composto por artérias aferentes e eferentes, podemos visualizar de maneira mais coerente a partir das imagens de microscopia eletrônica [figura 9] (12).

Figura 9 – Microscopia eletrônica de varredura (MEV) de um molde de resina de poliéster

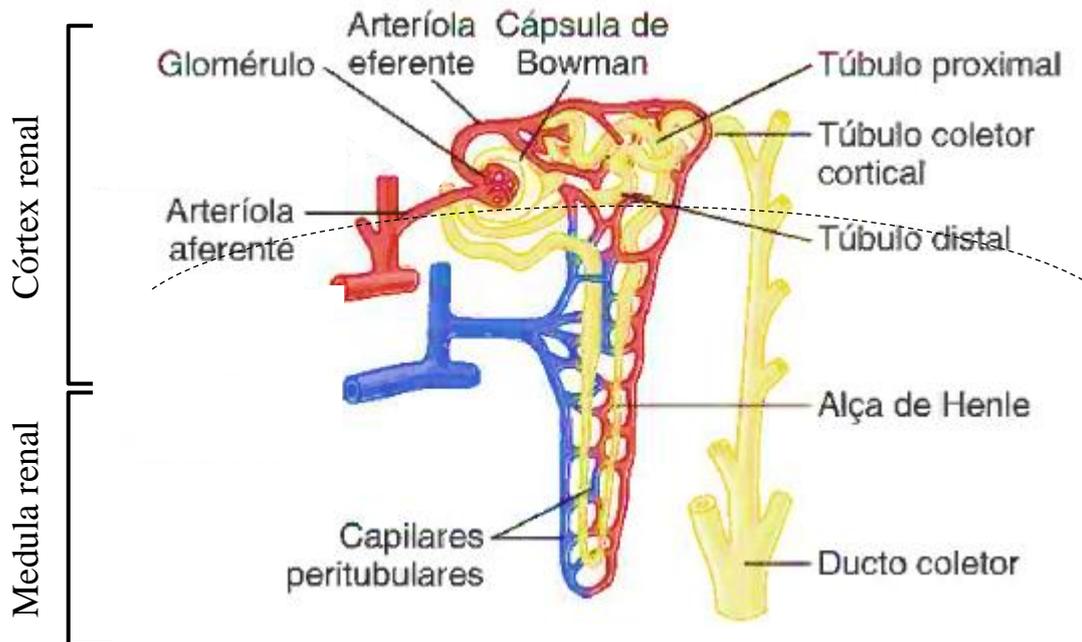


Legenda: A) Microscopia eletrônica de varredura (MEV) de um molde de resina de poliéster da vascularização renal mostra artéria interlobular (a il.) dando origem a uma arteríola aferente (af.) que forma o glomérulo (g). A arteríola eferente (ef.) do glomérulo também está indicada. B) MEV da mesma região demarcada em A, mostra detalhes da arteríola aferente (af), arteríola eferente (ef) e do glomérulo (g).  
 Fonte: Sampaio (12).

A unidade funcional do rim é o néfron, que é formado por um corpúsculo renal e um túbulo renal longo que pode ser dividido em: túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal

O túbulo proximal é a primeira parte do sistema tubular. Consiste em partes contorcidas (contornadas) e retas. A alça de Henle forma o novo segmento do néfron, o qual, ganha forma de “U”. Ao adentrar no córtex renal, a alça de Henle, que continua o seu trajeto até formar o túbulo contorcido distal (16). Subsequente ao túbulo contorcido distal, localizam-se os túbulos coletores, estes se unem, formando uma estrutura cada vez mais calibrosa em direção a papila renal. Os túbulos coletores, deixam de ser formados por epitélio cúbico para transformarem-se em epitélio cilíndrico, à medida que se fundem [figura 10] (16).

Figura 10 – Desenho esquemático da organização estrutural do néfron

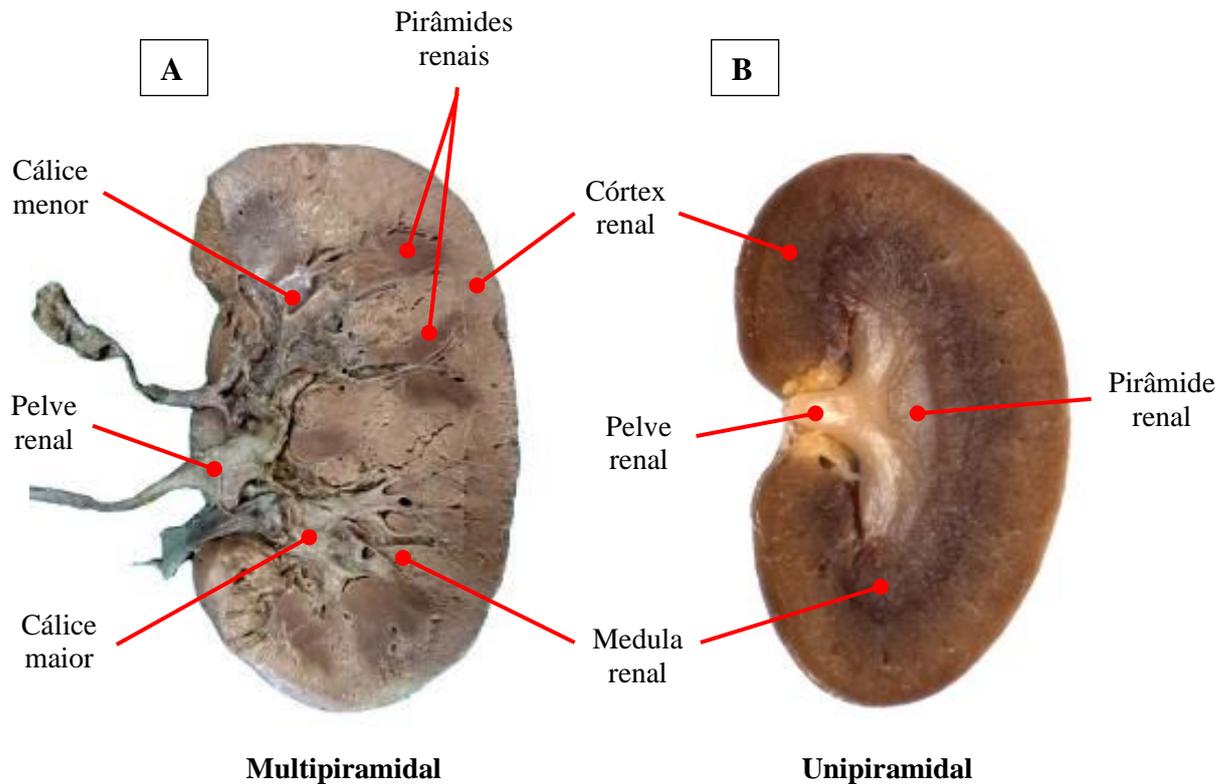


Legenda: Desenho esquemático representando a forma estrutural do néfron. Na região do córtex renal, se localizam o glomérulo, túbulo contorcido proximal e o túbulo contorcido distal. Enquanto que, na região da medula renal, é visto a alça de Henle e o túbulo coletor.

Fonte: Guyton e Hall, 2011 (10).

A histoarquitetura renal dos mamíferos é bastante semelhante em alguns dos modelos animais (17-22). Entretanto, existem diferenças estruturais na organização macroscópica dos rins dos ratos, ao se comparar com o humano. Os humanos possuem estrutura renal de característica multipiramidal, apresentando diversas papilas renais que conduzem o filtrado urinário, localizadas a cada convergência da pirâmide renal (16, 23). Os ratos, possuem estrutura unipiramidal, conduzindo todo o filtrado renal, por meio dos ductos renais, para uma única estrutura papilar (22). Apesar das diferenças estruturais entre as espécies na organização do rim, o modelo animal escolhido para este estudo é possível de ser aplicado, tendo em vista a semelhança entre os parênquimas renais das duas espécies [figura 11].

Figura 11 – Fotografia do rim humano e de rato com vista interna por meio de um corte coronal



Legenda: Em **A** corte coronal em rim esquerdo humano. Em **B** corte coronal em rim esquerdo de rato *Wistar*.

Nota: Na imagem **A** é visto a estrutura multipiramidal em que consiste o rim humano, compreendendo diversos túbulos renais que conduzem o filtrado renal até os cálices menores e por seguinte nos cálices maiores. Na imagem **B**, é visto a arquitetura renal com apenas uma única estrutura piramidal, conduzindo o filtrado renal por meio de túbulos renais que convergem para um único local, levando o filtrado para a pelve renal.

Fonte: Marchon, 2019 (11).

### ***Inibidores da enzima 5- $\alpha$ -redutase e bloqueadores $\alpha$ -1-adrenérgicos***

A enzima 5- $\alpha$ -redutase (5-AR) é responsável pela conversão de testosterona (TT) em dihidrotestosterona (DHT) (24-28). A DHT seja o hormônio responsável pelo desenvolvimento e progressão da hiperplasia prostática benigna (HPB) (24).

A HPB se caracteriza por aumento dos elementos estromais e epiteliais (24, 29). O epitélio basal e epitélio luminal só ocupam 20% do volume da próstata em pacientes com HPB, enquanto o estroma prostático ocupa até 80%. As células musculares, por sua vez, correspondem a 50% do volume estromal da glândula (30-32).

Os inibidores da enzima 5- $\alpha$ -redutase (5-ARI) são comumente prescritos para o tratamento da HPB (24). Esta doença tem como características um aumento do tecido epitelial e dos elementos estromais da próstata (24, 33, 34). Os 5-ARI impedem a conversão de TT e 5-

$\alpha$ -androstenediona reduzindo a síntese de DHT, diminuindo os níveis séricos e intraprostáticos de DHT (6, 7, 24, 35). A supressão de DHT reduz a ligação hormônio ao receptor das células estromais e nas células epiteliais luminares da próstata reduzindo a ativação e a replicação das mesmas (36).

A dutasterida é um 5-ARI das isoformas do tipo I e II. Após sua administração oral a sua biodisponibilidade é de 60% e sua ligação com as proteínas plasmáticas de 99,5%. O pico de concentração sérica ocorre entre 2-3 horas, sua meia vida é de 5 semanas e a supressão sérica e intraprostática de DHT pode chegar até 90% (37-40). Além disso, a dutasterida pode reduzir em até 30% o volume da próstata após 12 meses de tratamento. Essa redução do volume prostático ocorre porque a próstata é um órgão androgênico (24-29, 40-46).

O tratamento com a dutasterida pode promover efeitos adversos como diminuição da libido, desordens ejaculatórias, infertilidade e disfunção erétil (DE) (40, 46-49). O efeito adverso mais comum é a DE, que pode ocorrer em 5 a 16% dos homens que realizam o tratamento com este medicamento. Além disso, estudos apontam que a DE pode ser persistente após a interrupção do tratamento farmacológico (34, 50).

Estudos em animais de experimentação mostraram que o tratamento com 5-ARI promove alterações na morfologia do CC e que essas alterações na histoarquitetura do CC são compatíveis com a DE (6, 7, 10). *Sung et al.*, demonstrou em seu estudo que o tratamento com a dutasterida reduziu a função erétil em um modelo animal experimental (9).

Além disso, o tratamento com 5-ARI diminuiu a expressão do fator de crescimento endotelial (VEGF) na próstata, que pode estar relacionada a redução de hemorragias em prostatectomias (51). A redução da expressão de VEGF também pode ocorrer nos rins de animais tratados com 5-ARI, além de promover alterações na morfologia renal promovendo uma perda de glomérulos (21, 52-56).

O tratamento combinado de 5-ARI com alfa-1-adrenérgico demonstrou ser mais eficaz no tratamento para HPB em homens. Os resultados mostraram que o combinado (dutasterida + tansulosina) foi mais eficaz que a monoterapia com a dutasterida (57). O tratamento combinado (dutasterida + tansulosina) demonstrou que além de ser mais eficaz que a monoterapia (dutasterida), afetou menos a função erétil dos homens tratados (58-61).

A tansulosina atua nas células musculares do estroma, promovendo um relaxamento do músculo liso, permitindo a desobstrução da uretra prostática e descompressão dos tecidos adjacentes (62-64).

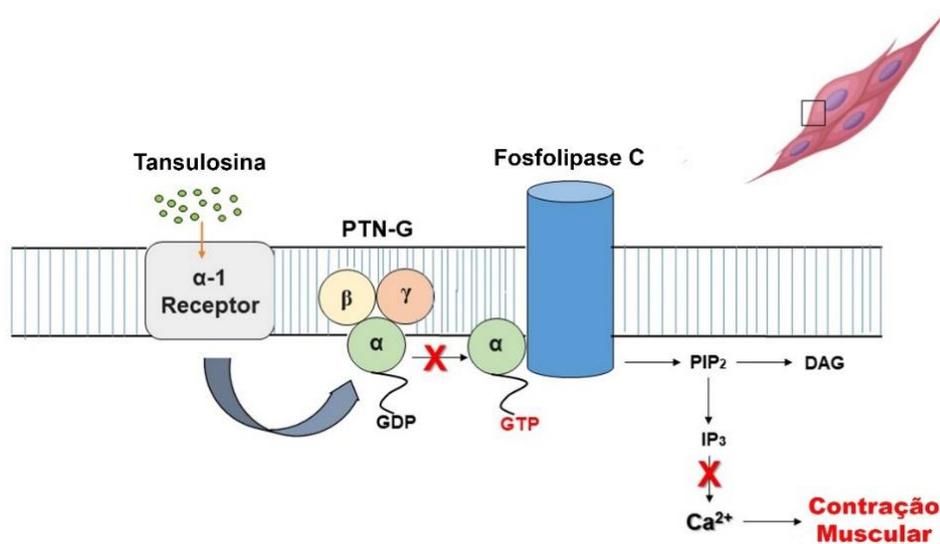
A maioria dos receptores adrenérgicos encontrados na próstata fazem parte do subtipo  $\alpha$ 1A que estão correlacionados com a contração do músculo liso do estroma. Os receptores  $\alpha$ 1B

são predominantes na musculatura lisa da túnica média, em as artérias e veias. Lá, os receptores  $\alpha 1B$  garantem a tônus vascular e regulam o processo de vasoconstricção (62).

A tansulosina é um  $\alpha$ -bloqueador 1A e tem uma vantagem terapêutica sobre os  $\alpha$ -bloqueadores não específicos. A inibidor da subunidade  $\alpha 1B$  pode causar relaxamento do músculo liso vascular, que pode resultar em hipotensão grave como principal efeito adverso (62).

A inibição de forma seletiva do receptor  $\alpha 1$ -adrenérgico da proteína G (PTN-G), interrompe a transdução de sinal. Nesse mecanismo, a subunidade  $\alpha 1A$  de PTN-G torna-se incapaz de formar o trifosfato de guanosina (GTP), essencial para a ativação da fosfolipase C. Assim, a contração muscular é inibida pela ausência de liberação de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) pelo retículo sarcoplasmático e pela falta de entrada de cálcio na célula através dos canais iônicos [figura 12], reduzindo a contração muscular e promovendo um relaxamento do estroma prostático (62).

Figura 12 – Desenho esquemático da ação inibitória da tansulosina na liberação de cálcio



Legenda:  $\alpha$  = alfa;  $\beta$  = beta;  $\gamma$  = Gama; PTN-G = proteína G; GTP = trifosfato de guanosina;  $PIP_2$  = difosfato de guanosina;  $PIP_2$  = fosfato de fosfatidilinositol;  $IP_3$  = trifosfato de inositol; DAG = diacilglicerol;  $Ca^{2+}$  = Cálcio.

Fonte: Adaptado de Leibacher N.W. e Da Silva M.H.A., 2019 (62).

A tansulosina tem uma meia-vida de 9 a 13 horas em pessoas saudáveis e 14 a 15 horas em idosos. O medicamento é administrado pela via oral, e o tempo necessário para atingir a concentração máxima é de 4 horas em jejum e 6 horas após uma refeição. A tansulosina tem uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 99%, sendo metabolizado no fígado pelo citocromo P450. A eliminação ocorre na urina (76%) e fezes (21%) (62).

Relatos de distúrbios ejaculatórios em pacientes após o usarem a tansulosina. A explicação para esse efeito adverso é que o bloqueio dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos no trato urinário provoca relaxamento do músculo liso do epidídimo, ductos seminiais e ducto deferente. Diminuindo o controle da ejaculação e causando ejaculação retrógrada (62, 63, 65-68). O tratamento com esse medicamento tem poucos efeitos adversos relatados na literatura (62).

Apesar do tratamento combinado da dutasterida com a tansulosina ter demonstrado ser uma boa opção para o tratamento da HPB. Ainda não se sabe a tansulosina pode evitar os efeitos adversos que a dutasterida gera na morfologia do pênis e na morfologia renal.

## **1 OBJETIVO**

### **1.1 Objetivo geral**

Investigar se os tratamentos isolados da dutasterida, tansulosina e o tratamento combinado da dutasterida com a tansulosina altera a morfologia dos órgãos do sistema urogenital.

### **1.2 Objetivos específicos**

Investigar se os tratamentos isolados da dutasterida, tansulosina e o tratamento combinado da dutasterida com a tansulosina altera a histoarquitetura do corpo cavernoso de ratos *Wistar*.

Investigar se os tratamentos isolados da dutasterida, tansulosina e o combinado da dutasterida com a tansulosina altera a morfologia dos rins de ratos *Wistar*.

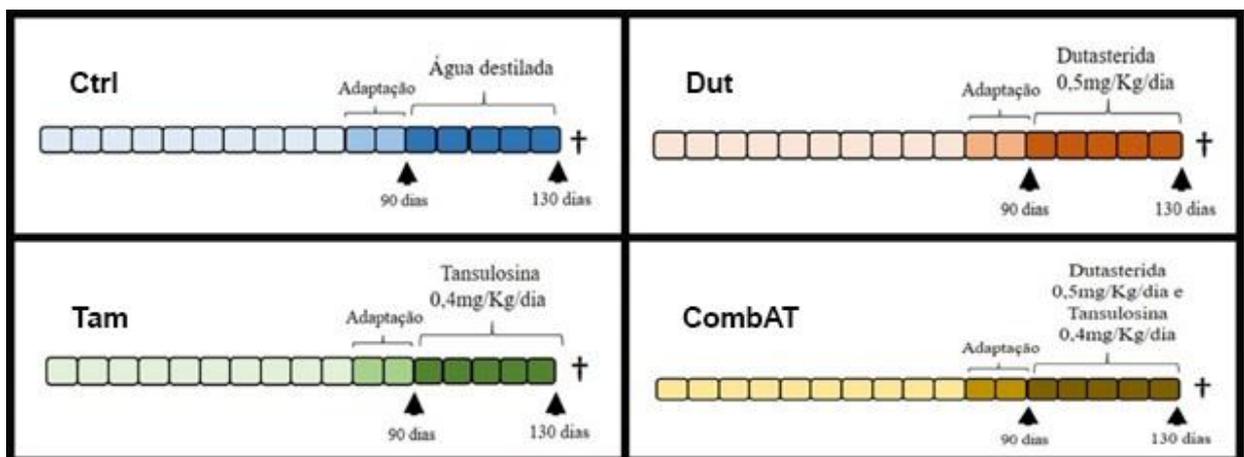
## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Modelo experimental

Foram utilizados 40 ratos machos com 90 dias de vida, mantidos em biotério, com temperatura de  $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ , submetidos a controle de ciclo de 12h claro/escuro (luz artificial, 7:00 as 19:00 horas), recebendo ração comercial e água *ad libitum*. Todos os procedimentos experimentais foram realizados na Unidade de Pesquisa Urogenital, em conformidade com as orientações para a experimentação com animais. Os protocolos experimentais utilizados neste estudo foram submetidos e aprovados no Comitê de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Anexo 1).

Os animais foram divididos de forma aleatória em quatro grupos de 10 animais: grupo Ctrl, composto por ratos *Wistar*; grupo Dut, composto por ratos tratados com dutasterida; grupo Tam, composto por ratos tratados com tansulosina; grupo CombAT, composto por ratos tratados com dutasterida e tansulosina [figura 13].

Figura 13 – Divisão dos animais nos diferentes grupos experimentais



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

Fonte: O autor, 2022.

Todos os animais foram submetidos ao tratamento experimental por via oral durante 40 dias consecutivos após completarem 3 meses de vida. O grupo Ctrl foi gavado com água

destilada, o grupo Dut recebeu dose de 0,5 mg/kg/dia de dutasterida (Avodart, GlaxoSmithKline, Poznan, Polônia) (6, 7, 21, 48), o grupo Tam recebeu dose de 0,4 mg/kg/dia de tansulosina (Secotéx, Boehringer Ingelheim, Leiden, Holanda) (69, 70) e o grupo CombAT recebeu dose de 0,5 mg/kg/dia de dutasterida e 0,4 mg/kg/dia de tansulosina (Combodart, GlaxoSmithKline, Schorndorf, Alemanha). As drogas foram diluídas em água destilada e os animais eram medicados por gavagem, utilizando uma sonda metálica [figura 14].

Figura 14 – Procedimento de gavagem



Legenda: A imagem mostra o momento do procedimento da gavagem, por sonda orogástrica.  
Fonte: O autor, 2018.

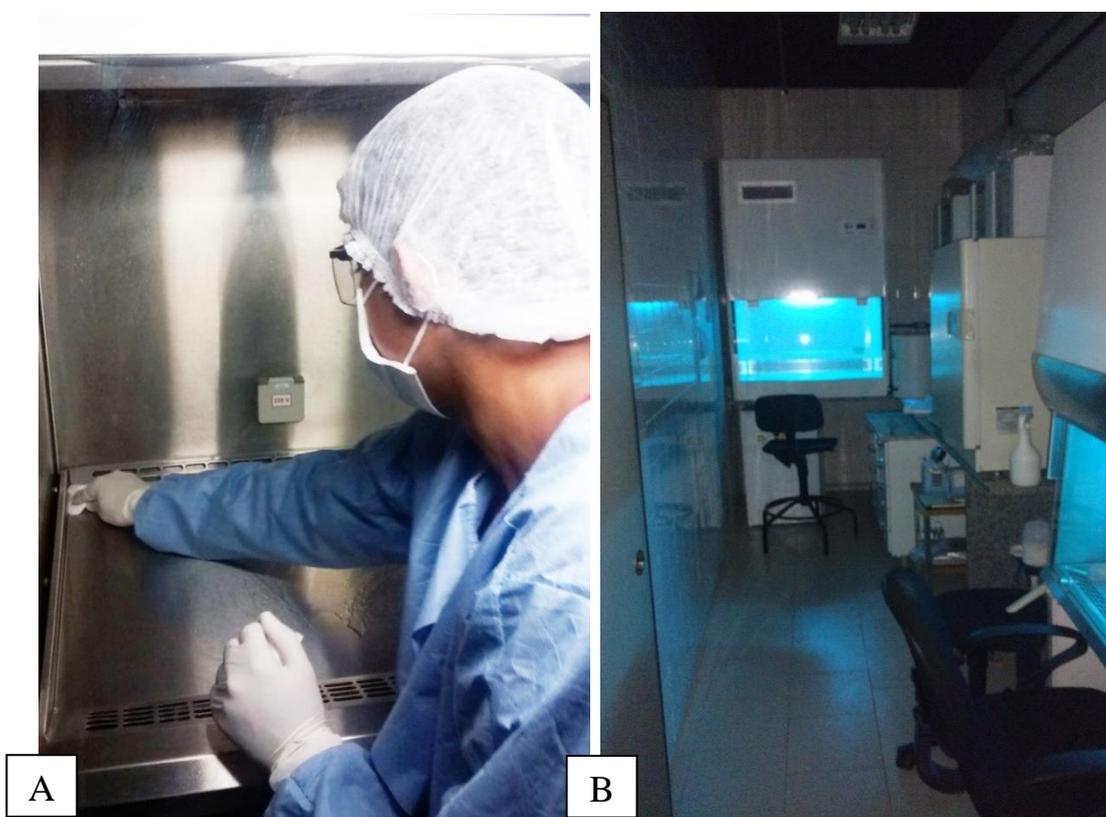
## 2.2 Manipulação dos fármacos

Os fármacos foram manipulados dentro da Unidade de Pesquisa Urogenital, seguindo as boas práticas de fármacos em território nacional estipulados pela Resolução da Diretoria Colegiada 67 de outubro de 2007. A temperatura da sala de manipulação também era controlada diariamente e ficava entre  $20\pm 3^{\circ}\text{C}$ , para a manipulação dos fármacos utilizamos os seguintes equipamentos e materiais: cabine de segurança biológica Veco classe II; cabine de segurança biológica TROX technik classe II A1; balança Denver Instrument APX-200; agitador de tubos cônicos Phoenix AP 56; refrigerador compacto (Consul modelo CRC12); um destilador de água pilsen 5L de aço inox modelo AISI 304 polido; dois almofarizes; dois pistilos; um termômetro digital Hanna HI 147-00; três espátulas; um becker de 500ml; dois beckers de 250 ml; cinquenta seringas descartáveis com agulha 5 ml bico slip 25x0,70mm

22G1 (lote SSAL054); cinquenta tubos cônicos com tampa rosca de 50 ml (lote 1009/2015); toca; máscara; luvas estéreis; óculos de proteção e solução desinfetante de amônia quaternária (Kibbutz Beit Haemek 25115/Israel lote 250078 Cat No 1101100) (6, 7, 21).

A sala de manipulação sempre passava por processo de desinfecção 24 horas antes da manipulação dos fármacos (figura 15), e a luz ultravioleta de ambos os fluxos laminares ficavam ligados durante esse processo. Antes da manipulação dos fármacos ambas as cabines eram desinfetadas com solução de amônia quaternária. Ao término do processo de desinfecção os fármacos eram manipulados na cabine de segurança biológica Veco classe II (6, 7, 21).

Figura 15 –Sala de manipulação em processo de desinfecção



Legenda: A - Desinfecção da cabine de controle biológico; B - Sala usada para manipulação em processo de desinfecção durante 24 horas

Fonte: O autor, 2018.

Os fármacos eram armazenados dentro de um refrigerador compacto (Consul modelo CRC12), onde a temperatura ficava entre  $18\pm 1^{\circ}\text{C}$ . A temperatura do refrigerador era aferida diariamente. Lembrando que ambos os fármacos (tanto a dutasterida como a finasterida) têm como norma de armazenamento a temperatura de  $15^{\circ}\text{C}$  à  $30^{\circ}\text{C}$ , segundo as normas estipuladas pelos fabricantes dos fármacos (6, 7, 21).

Os fármacos eram macerados no almofariz e no pistilo, e eram pesados em seguida na balança Denver Instrument APX-200, depois as doses eram diluídas para cada animal de acordo com a sua dose diária. As doses medicamentosas dos animais eram corrigidas diariamente de acordo com a massa corporal dos mesmos. Após a manipulação dos fármacos os mesmos eram armazenados na cabine de segurança biológica TROX technik classe II A1 (Figura 16A e 16B) (6, 7, 21).

Figura 16 – Armazenamento na cabine de segurança biológica TROX technik classe II A1



Legenda: A - Imagem mostra a organização da cabine, os tubos cônicos de tampa amarela armazenavam tansulosina e os tubos de tampa laranja armazenavam as doses de dutasterida, tubos de tampa azul dutasterida com tansulosina. B- organização da cabine.

Fonte: O autor, 2018.

### 2.3 Eutanásia

Os animais dos grupos Dut, Tam e CombAT começaram a ser medicados com 90 dias de idade, e foram medicados durante 40 dias consecutivos e o grupo Ctrl foi gavado com água destilada no mesmo período. No 131<sup>a</sup> dia de vida, todos os animais foram mortos por sobredose anestésica de isoflurano (Cristália, São Paulo, Brasil). Os pênis foram dissecados e o terço médio do pênis de cada animal foi fixado por imersão em formaldeído a 3,7% por período mínimo de 24 horas. O rim direito de cada animal foi clivado transversalmente enquanto o rim esquerdo de cada animal foi clivado longitudinalmente, sendo ambos fixados por imersão em formaldeído a 3,7% por um período de no mínimo de 24 horas (71).

### 2.4 Procedimentos histológicos

O terço médio de cada pênis foi submetido às técnicas histológicas de rotina da Unidade de Pesquisa Urogenital: Desidratação em álcool e clarificação em xilol para posterior inclusão em parafina. Após a inclusão, foram realizados cortes histológicos com 5  $\mu$ m de espessura (71). Em seguida, os cortes foram corados com as seguintes técnicas de histoquímica e Imunohistoquímica: Hematoxilina & Eosina, Tricrômico de Masson, Picrosirius Red e  $\alpha$ -actina (6, 7).

Os cortes transversais do pênis corados em Hematoxilina & Eosina foram usados para verificar a integridade dos tecidos. O Tricrômico de Masson foi utilizado para mensurar a área do corte transversais dos pênis, área do corte transversais do CC com a túnica albugínea, área do corte transversais do CC sem a túnica albugínea, área da túnica albugínea, densidades de superfície (Sv) de tecido conjuntivo do CC e Sv do espaço sinusoidal do CC. A Sv do músculo liso foi mensurada com a técnica de Imunohistoquímica de  $\alpha$ -actina. O Picrosirius Red foi utilizado para uma análise qualitativa das fibras colágenas no CC (71).

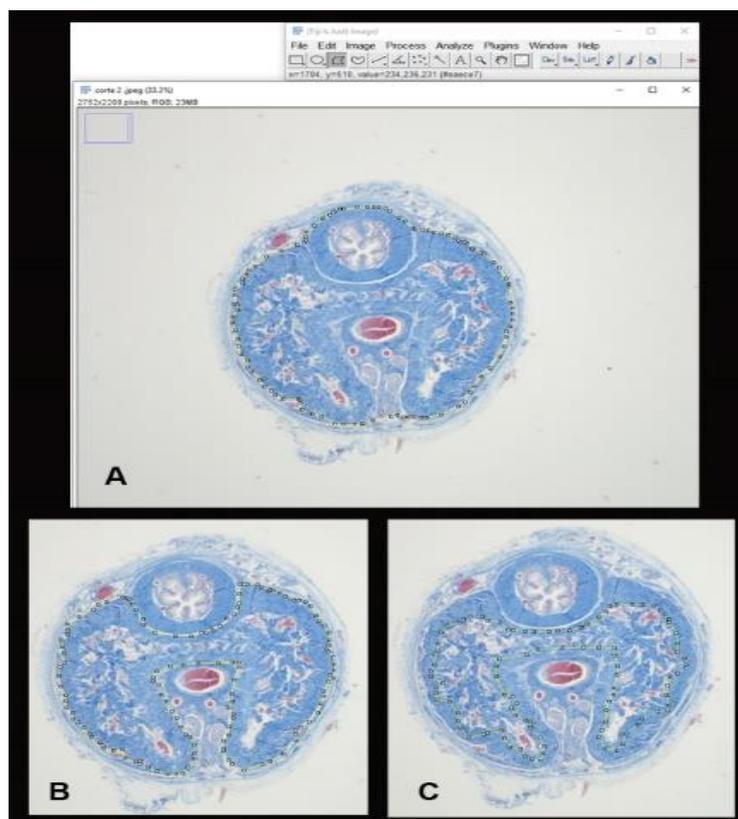
## 2.5 Análises histomorfométricas dos pênis

As análises histomorfométricas da área do pênis, área da túnica albuginea, área do CC com a túnica albuginea e área do CC sem a túnica albuginea foram feitas em fotomicrografias na Lupa Zeiss Stereo Discovery V8 Axiocam (Carl Zeiss Microscopy, Jena, Alemanha) acoplada a câmera 506 color. As análises histomorfométricas das Sv foram realizadas em fotomicrografias capturadas com câmera digital (Olympus DP70, Tóquio, Japão) acoplada ao microscópio (OLYMPUS BX51, Tóquio, Japão). Para cada análise, as fotomicrografias foram capturadas e salvas nas mesmas condições de acordo com o parâmetro analisado.

### 2.5.1 Áreas do pênis

As análises histomorfométricas das áreas transversais dos pênis foram realizadas em fotomicrografias de cortes corados pela Tricrômico de Masson, com objetiva de 2x. Nestas imagens foi possível observar todo o corte transversal do pênis. As áreas foram mensuradas em  $\text{mm}^2$ . As mensurações foram realizadas no *software* ImageJ (versão 1.45s, Instituto Nacional de Saúde, EUA) com a ferramenta “*Polygon*”. Ao terminar a marcação da área desejada foram selecionadas as opções *analyze, measure*. A janela *results* forneceu os valores referentes às áreas envolvidas em  $\text{mm}^2$ . Para apresentação dos dados em  $\text{mm}^2$  foi necessário realizar a calibração do software com a fotomicrografia da lâmina histológica com a régua milimetrada. Após a calibração foram quantificadas a área do corte transversal do pênis [figura 17A], área do corte transversal do CC com a túnica albuginea [figura 17B] e a área do corte transversal do CC sem a túnica albuginea [figura 17C].

Figura 17 – Mensuração da área do corte transversal do pênis no software Image J



Legenda: Tricrômico de Masson, 20x  
 Fonte: O autor, 2020.

Em relação a mensuração da área do corte transversal da túnica albugínea, a mesma foi definida pela subtração da área do corte transversal do CC com e sem sua túnica albugínea. Os resultados numéricos de cada avaliação das áreas foram tabulados em uma planilha para análise.

### 2.5.2 Densidades de superfície (Sv)

As Sv do tecido conjuntivo e do espaço sinusoidal, foram quantificadas por análise dos cortes corados com Tricrômico de Masson. Para cada animal, 25 fotomicrografias do CC foram obtidas com magnificação de 400x. A densidade de cada uma dessas estruturas foi expressa em porcentagem, obtida pelo método de contagem de pontos (6-8, 19, 72).

A Sv do músculo liso, foi quantificada por análise dos cortes de imunohistoquímica de  $\alpha$ -actina. Para cada animal, 25 fotomicrografias do CC foram obtidas com magnificação

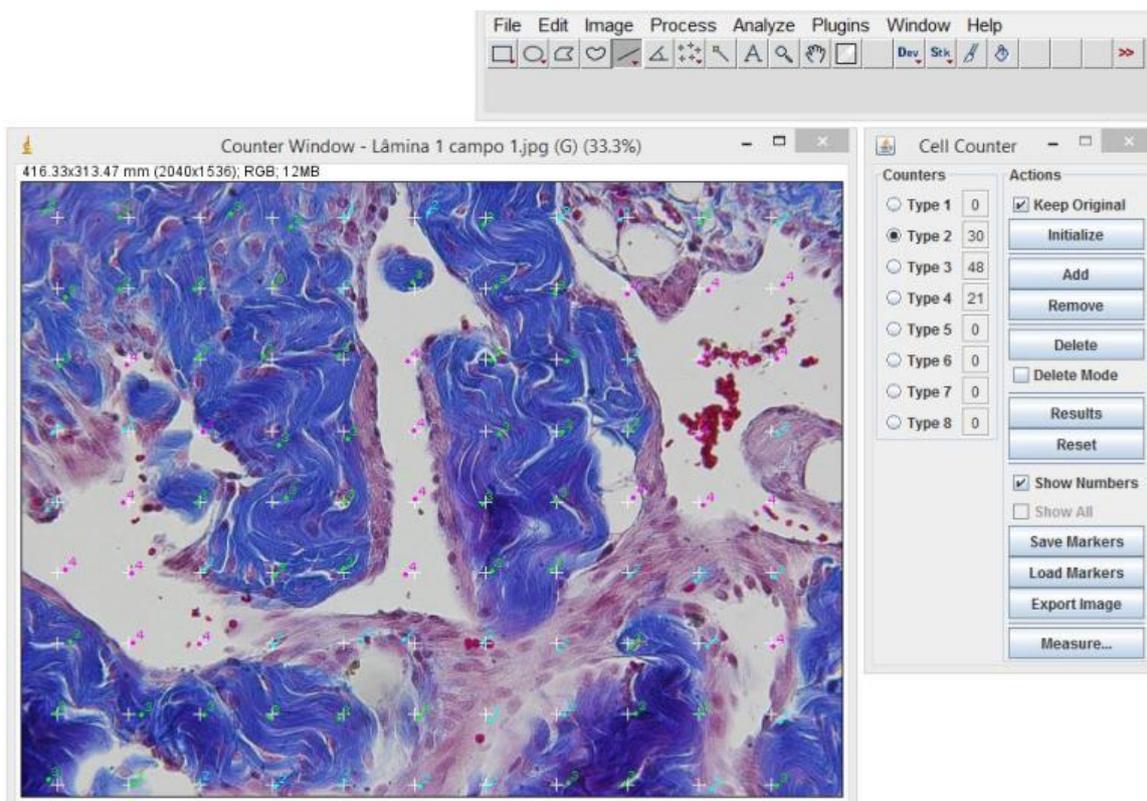
de 400x. A densidade de cada uma dessas estruturas foi expressa em porcentagem, obtida pelo método de contagem de pontos (6-8, 19, 72).

O método de contagem de pontos é usado para obter a Sv de uma estrutura de interesse. De acordo com este método, o número de pontos que intercepta a estrutura de interesse, dividido pelo número total de pontos sobrepostos para o campo de interesse, representa a densidade da estrutura. O método de contagem de pontos é considerado muito confiável, se suas premissas (randomização, repetição e medições às cegas) forem respeitadas (6-8, 19, 72).

Para este método, uma grade de 99 pontos foi sobreposta às imagens usando a ferramenta *grid* do *software* Image J. O número de pontos que tocavam as estruturas quantificadas (tecido conjuntivo, músculo liso e espaço sinusoidal) foi multiplicado por 100 e dividido por 99 para corrigir a porcentagem para os 99 pontos utilizados como sistema de teste. Desta forma, estes resultados foram considerados como a Sv de cada uma das estruturas analisadas, expressa em porcentagem (6-8, 19, 72).

A ferramenta *cell counter* foi utilizada para quantificar cada uma das estruturas. Esta ferramenta possibilita quantificar mais de uma estrutura na mesma imagem. Para cada estrutura é atribuído um número, apresentado na janela *cell counter*, que deve ser escolhido um para cada estrutura a ser quantificada. Após selecionar o número e iniciar a quantificação, a quantidade de seleções em cada estrutura, que sobrepõem o ponto teste, ficará registrada na janela *cell counter* ao lado do seu número. Os valores encontrados, de cada estrutura em cada imagem, foram tabulados e as médias de cada animal utilizadas para análise estatística [figura 18] (6-8, 19, 72).

Figura 18 – Mensuração da densidade de superfície do tecido conjuntivo e do sinusóide



Legenda: Histoquímica de Tricrômico de Masson, 40x  
 Fonte: O autor, 2018.

A análise qualitativa do colágeno foi realizada por análise de cortes corados com Picosirius Red. Para cada animal, 25 fotomicrografias do corpo cavernoso foram obtidas com magnificação de 400x observados em microscopia de polarização (6, 7).

## 2.6 Análise morfométrica dos rins

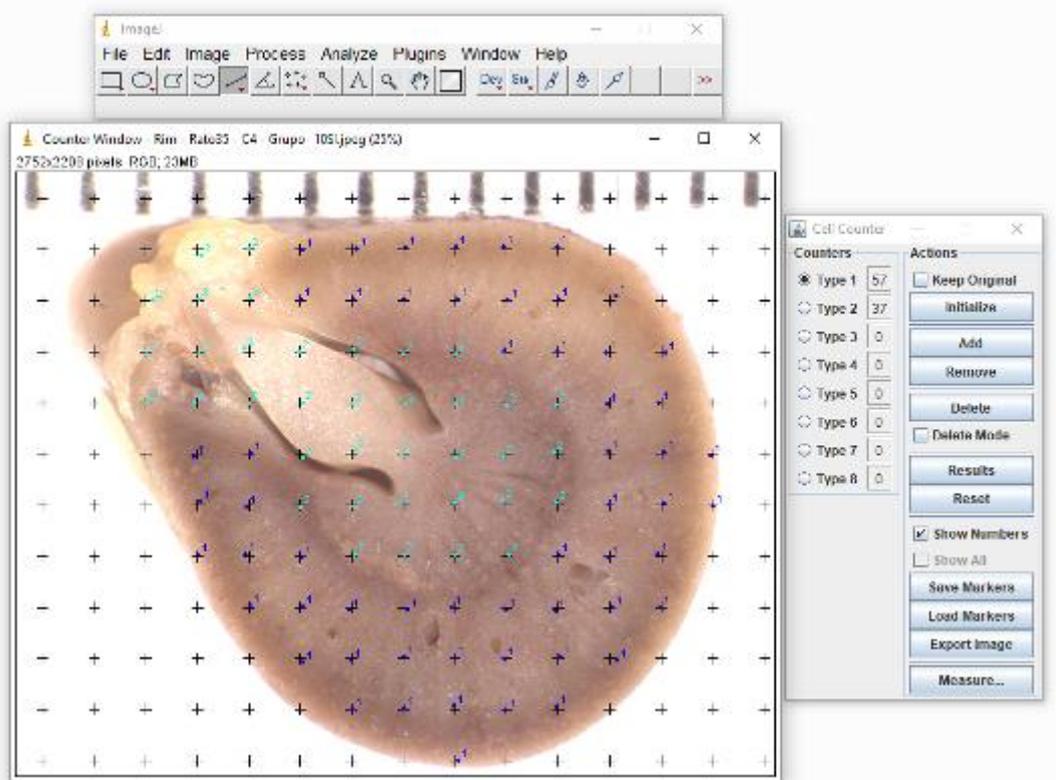
### 2.6.1 Avaliações biométricas

Após a dissecação dos rins, cada um deles foi pesado (em gramas) e seu volume medido (em mililitros) pelo método de *Scherle*. Os rins direitos foram clivados transversalmente e utilizado para análise morfométricas enquanto os rins esquerdos clivados longitudinalmente foram utilizados para as análises histológicas. Os rins direitos foram clivados transversalmente

e utilizados para determinação do volume cortical aplicando-se o Princípio de Cavalieri. Para tanto, foram feitos cortes transversais seriados com espaçamento de 2 mm (19, 21, 22). Cada um destes cortes foi fotografado sob magnificação de 15 vezes, com câmera digital AxioCam 506 color (Carl Zeiss Microscopy, Jena, Alemanha) acoplada ao estereomicroscópio Stereo Discovery V8 (Carl Zeiss).

Sobre cada fotografia digital, uma grade de pontos foi sobreposta usando a ferramenta grid [figura 19] do *software Image J* versão 1.51k (National Institute of Health, Bethesda, Maryland, EUA). Os pontos foram distribuídos sobre as imagens de maneira uniforme, preenchendo 35000 pixels de área por ponto. Os cortes transversais das extremidades do rim, por possuírem menor diâmetro, possuem menor área e, conseqüentemente, são preenchidos por menor quantidade de pontos. Enquanto as imagens dos cortes transversais da região renal mais próxima ao hilo renal, apresentam maior diâmetro, e por possuírem área maior, são atingidos por maior quantidade de pontos. O número de pontos que tocaram a região cortical do rim foi dividido pelo número de pontos que tocaram a superfície renal da imagem. Assim, determinado a relação córtex/não-córtex renal, este valor foi multiplicado pelo volume renal para obtenção do volume cortical (em mililitros) (19, 21, 22).

Figura 19 – Demonstração de quantificação da relação córtex/não-córtex por contagem de pontos no programa *Image J*



Legenda: As cruzes, marcadas pelo número 1 (azul), representam o córtex renal. Já as cruzes, marcadas pelo número 2 (verde), representam as estruturas renais que correspondem a área não-córtex.

Nota: O rim é seccionado em cortes seriados com igual espaçamento (2mm) e feita capturas de imagens em fotografias digitais de cada corte.

Fonte: O autor, 2019.

## 2.6.2 Procedimentos histológicos nos rins

Os rins esquerdos dos animais foram clivados longitudinalmente e submetidos às técnicas histológicas de rotina da Unidade de Pesquisa Urogenital da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). As amostras foram desidratadas em álcool e clarificadas em xilol com posterior inclusão em parafina. Após a inclusão, foram realizados cortes histológicos com 5 µm de espessura com espaçamento de 100 µm entre os campos, sendo posteriormente corados com a técnica histológica de hematoxilina & eosina.

### 2.6.3 Análises estereológicas

Todas as nossas análises estereológicas foram realizadas em fotomicrografias capturadas com câmera digital DP70 (Olympus, Tóquio, Japão) acoplada ao microscópio BX51 (Olympus). Para cada rim direito, foram obtidas 25 fotomicrografias em aumento de 200 vezes, de pelo menos 5 cortes histológicos distintos e não sequenciais, com espaçamento entre os cortes de 100  $\mu\text{m}$ , divididos em 5 lâminas. Todas as fotomicrografias foram capturadas e salvas sob as mesmas condições, em formato JPEG. As lâminas foram coradas pela técnica histológica de hematoxilina & eosina.

### 2.6.4 Densidade volumétrica glomerular

A densidade volumétrica glomerular ( $V_v[\text{glom}]$ ), que indica o volume relativo ocupado por glomérulos no córtex, foi estimada utilizando-se o sistema-teste M42. Nesta técnica, é sobreposta às fotomicrografias uma grade de 21 segmentos de retas com um ponto-teste nas extremidades de cada segmento, totalizando 42 pontos-teste (73-75).

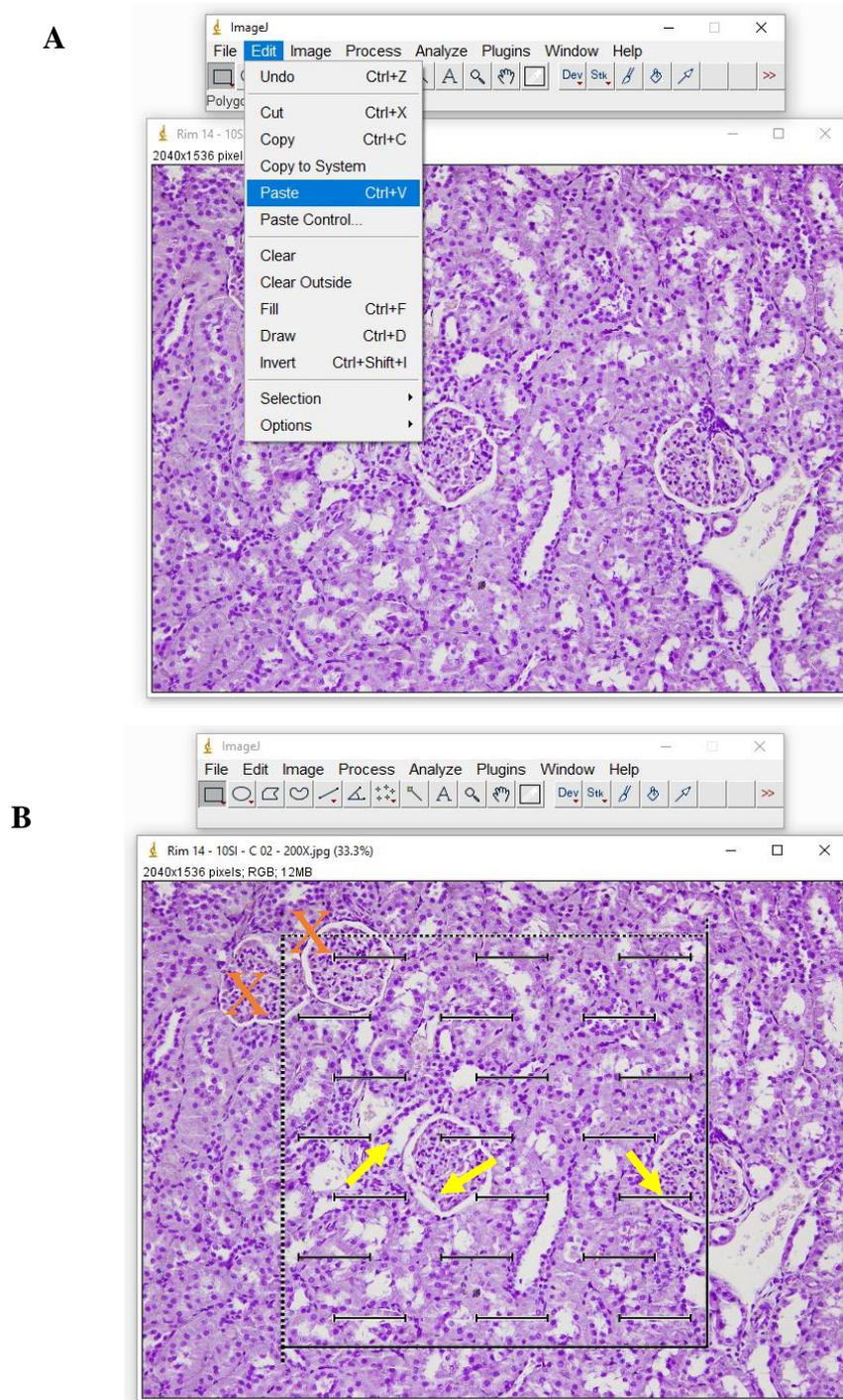
Os pontos do sistema-teste que tocaram a estrutura desejada, foram contabilizados. Entretanto, a estrutura atingida pelo ponto-teste não foi contabilizada quando esta tocou as margens tracejadas da grade M42 (Imagem 10). A  $V_v[\text{glom}]$  foi obtida pela seguinte fórmula:  $(P_p * 100) / P_t$ . Sendo  $P_p$  o número das estruturas contabilizadas e  $P_t$  o número total de pontos da grade M42 (21, 73-75).

Para aplicação desta técnica, foi utilizado o *software ImageJ* versão 1.51k (NIH, Bethesda, EUA), seguindo os seguintes passos:

- a) Abre-se a imagem da grade do sistema-teste M42.
- b) Na aba “*Edit*” clica-se na opção “*Copy*” e fecha-se a imagem.
- c) Abrir a imagem que será realizada a quantificação.
- d) Na aba “*Edit*” clica-se na opção “*Paste Control*”.
- e) Na caixa de diálogo que se abre, escolhe-se a opção “*Transparent-White*” e fecha-se a caixa de diálogo.
- f) Sexto passo – Na aba “*Edit*” clica-se na opção “*Paste*” [figura 20A].
- g) Sétimo passo – Cada ponto que toca o glomérulo sem atingir as linhas proibidas (linhas

tracejadas da grade do sistema-teste M42) é contado como um ponto [figura 20B].

Figura 20 – *Print Screen* do programa *ImageJ*: aplicação da grade de pontos do sistema teste M42 à imagem histológica do córtex renal por sobreposição



Legenda: A) Selecionando a opção *paste* na aba *Edit* para sobrepor a grade do sistema-teste M42 pontos-teste. B) Imagem final para quantificação da densidade do volume glomerular. Os glomérulos que tocam a linha tracejada (marcados com X em laranja) são desconsiderados na contagem. Já os glomérulos que estão totalmente dentro da grade e são atingidos pelo ponto teste ou estão parcialmente dentro da grade, mas, tocam as linhas contínuas, são contabilizados, como indicado pelas setas (amarelas).

Fonte: O autor, 2021.

### 2.6.5 Volume glomerular médio

Já o volume glomerular médio (VWGV) foi estimado pela aplicação de uma régua logarítmica, mensurando 50 glomérulos por animal (17, 18, 76, 77). As fotomicrografias foram rotacionadas em diferentes ângulos, definidos por sorteio. Após a obtenção dos valores dos ângulos serem aplicados na rotação das imagens, foi utilizado a ferramenta *Straight* do *software ImageJ* para mensurar por meio de linhas horizontais o diâmetro dos glomérulos.

Para aplicação desta técnica, foi utilizado o *software ImageJ* versão 1.51k (NIH, Bethesda, EUA), seguindo os seguintes passos:

Primeiro passo – Abre-se a imagem histológica a ser analisada.

Segundo passo – Sorteia-se um ângulo a ser rotacionada a imagem histológica. Para isso utilizou-se uma planilha de sorteio.

Terceiro passo – Na aba “*Image*”, na pasta “*Transform*” clica-se na opção “*Rotate*” .

Quarto passo – Na caixa de diálogo da opção “*Rotate*”, aplica-se o valor do ângulo sorteado digitando-o na opção “*Angle (degrees)*” e pressione “*OK*”.

Quinto passo – Na aba “*Plugins*”, na pasta “*Analyze*” clica-se na opção “*Grid*”.

Sexto passo – Na caixa de diálogo da opção “*Grid*”, muda-se o tipo de grade (*Grid type*) para “*Horizontal Lines*” e na opção “*Area per point*” aplicou-se um padrão de 35000 pixels.

Sétimo passo – Selecionando a ferramenta “*Straight*” são mensurados os diâmetros dos glomérulos nos locais onde a linha horizontal corte o glomérulo. Simultaneamente a utilização da ferramenta “*Straight*” para mensuração do diâmetro do glomérulo, deve-se pressionar a tecla “*shift*” do teclado, para que a linha de mensuração fica completamente na horizontal. A mensuração é realizada em todos os momentos em que o cenário mencionado ocorra, mesmo que duas linhas passem pelo mesmo glomérulo.

Oitavo passo – Após realizar o traçado sobre o glomérulo, na aba “*Analyze*” clica-se na opção “*Measure*”.

Nono passo – Abrirá uma caixa com diversos valores, inclusive o valor da distância mensurada. São realizadas 50 mensurações por rim.

### 2.6.6 Número de glomérulos total por rim

Para o cálculo do número de glomérulos total por rim (Nv[Glom]), utilizou-se a Vv[glom], a relação córtex/não-córtex, o volume renal e o VWGV, para calcular o número de glomérulos em cada rim (78). Este cálculo é dado pela seguinte fórmula:

$$\text{Nv[Glom]} = (\text{Vv[Glom]} \times \text{RCM} \times \text{VR}) / \text{VWGV}$$

- Nv[Glom] – Número de glomérulos;
- Vv[Glom] – Densidade do volume glomerular;
  - RCM – Relação córtex/não-córtex;
  - VR – Volume renal;
- VWGV – Volume glomerular médio.

### 2.6.7 Análises estatísticas

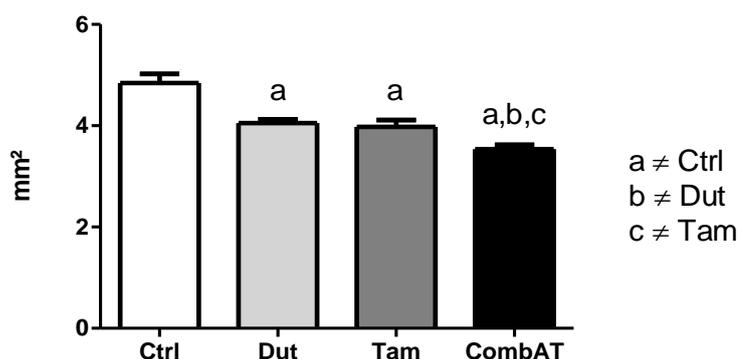
Todos os dados passaram pelo teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov*, em seguida os dados foram comparados com o teste *one-way* ANOVA e pós teste de *Bonferroni* para comparar as médias dos grupos. Todas as análises foram realizadas com o *software GraphPad Prism 5.0* (GraphPad software, São Diego, EUA). E consideramos resultado significativo quando foi  $p < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Área total do corte transversal do pênis

Em relação à área peniana transversal, todos os grupos tratados apresentaram valores reduzidos em comparação aos animais controle. O grupo Dut teve uma redução de 16,1% e o grupo Tam teve uma redução de 17,6%, neste parâmetro em relação ao grupo Ctrl. O pênis dos animais do grupo CombAT apresentou uma redução mais impressionante, de 26,7% da área de secção transversal, em comparação com grupo Ctrl, embora as médias dos grupos Dut, Tam e CombAT tenham sido estatisticamente semelhantes [figura 21, gráfico 1 e tabela 1].

Gráfico 1 – Área do corte transversal do pênis



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

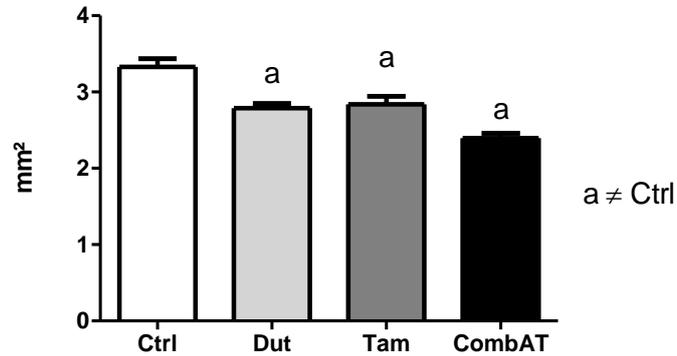
a: diferente de Ctrl; b: diferente de Dut; c: diferente de Tam.

Fonte: O autor, 2021.

#### 3.1.1 Área do corte transversal do corpo cavernoso com a túnica albugínea

A área de CC com túnica albugínea também foi reduzida nos grupos Dut e Tam, em 16,2% e 14,7% respectivamente, em relação ao grupo Ctrl. Novamente, o grupo CombAT apresentou uma redução mais expressiva, de 28,2%, em comparação ao grupo Ctrl. O grupo CombAT também apresentou menor área cavernosa em comparação aos grupos Dut e Tam [figura 21, gráfico 2 e tabela 1].

Gráfico 2 - Área do corte transversal do CC com a túnica albugínea



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

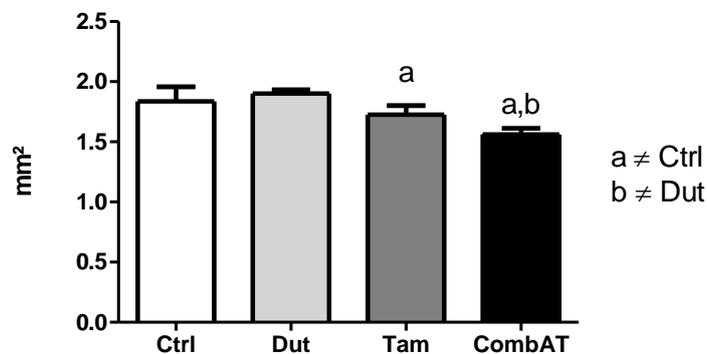
a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

### 3.1.2 Área do corte transversal do corpo cavernoso sem a túnica albugínea

Ao analisar a área de CC sem a túnica albugínea, não foi encontrada diferença entre os grupos Dut e Ctrl. Os grupos Tam e CombAT apresentaram reduções de 11,5% e 22,0% em relação ao Ctrl para este parâmetro. O grupo CombAT foi 11,8% menor que o grupo Tam. [figura 21, gráfico 3 e tabela 1].

Gráfico 3 - Área do corte transversal do CC sem a túnica albugínea.



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

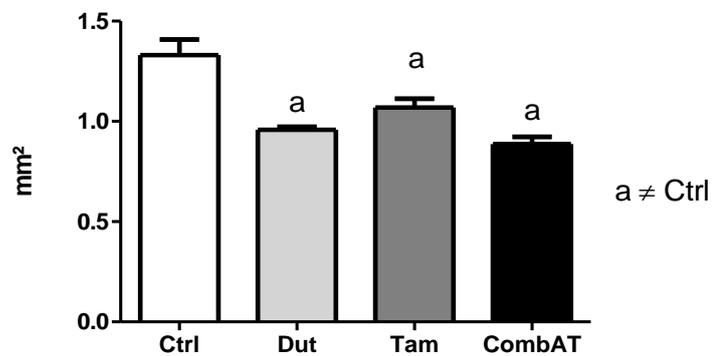
a: diferente de Ctrl; b: diferente de Dut.

Fonte: O autor, 2021.

### 3.1.3 Área da túnica albugínea do corpo cavernoso

A área calculada da túnica albugínea foi reduzida em 27,8%, 19,5% e 33,8% nos grupos Dut, Tam e CombAT (respectivamente), em comparação ao grupo Ctrl. Em relação a esse parâmetro, não foi encontrada diferença entre esses três grupos tratados [figura 21, gráfico 4 e tabela 1].

Gráfico 4 – Área da túnica albugínea do CC

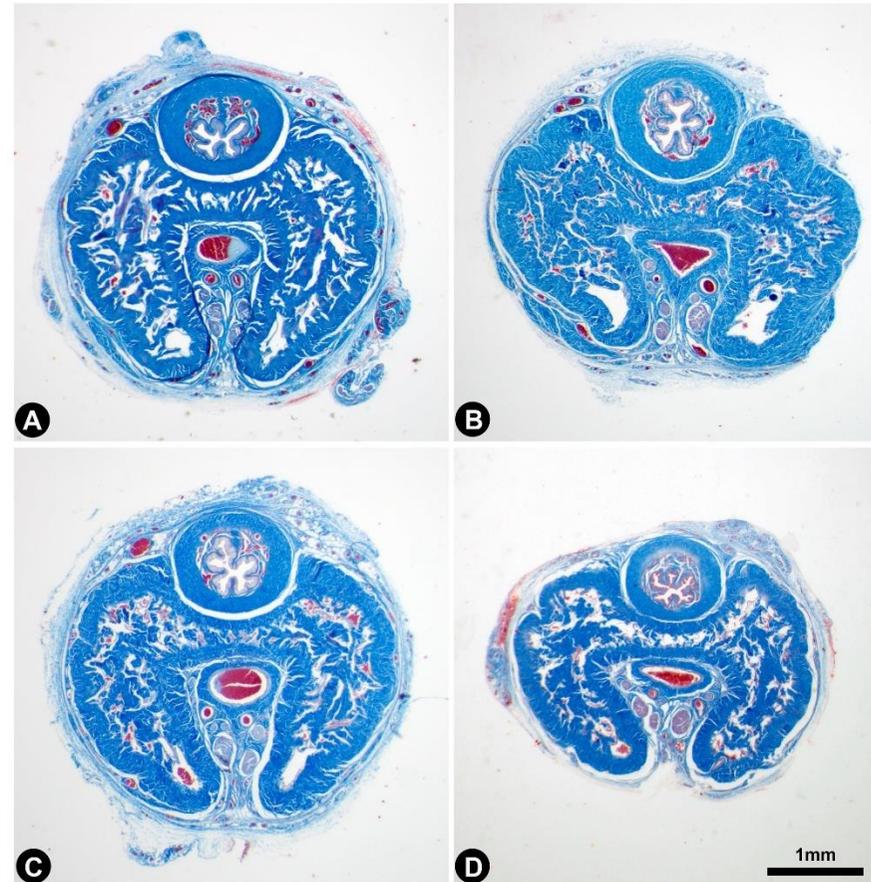


Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

Figura 21 – Fotomicrografias da área do corte transversal do terço médio do pênis



Legenda: A: ratos controle; B: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); C: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); D: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

Fonte: O autor, 2020.

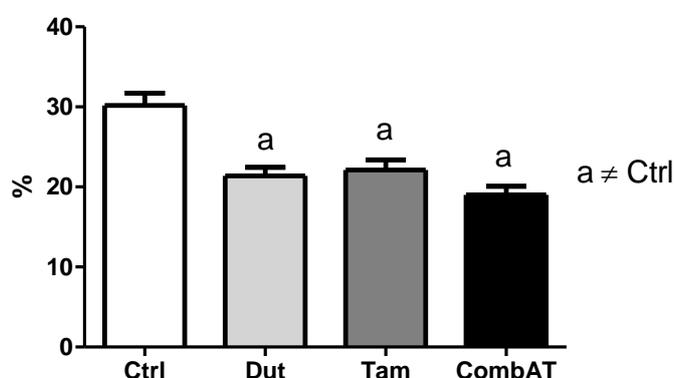
Barra de escala 1mm.

Nota: Tricrômico de Masson, 20x

### 3.1.4 Densidade de superfície do espaço sinusoidal no corpo cavernoso

Em relação ao Sv do espaço sinusoidal, os grupos Dut, Tam e CombAT apresentaram reduções de 29,1%, 26,7% e 37,0% (respectivamente), em comparação ao grupo Ctrl. Para este parâmetro, não houve diferença entre esses três grupos tratados [figura 22, gráfico 5 e tabela 1].

Gráfico 5 - Densidade de superfície do espaço sinusoidal no corpo cavernoso



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

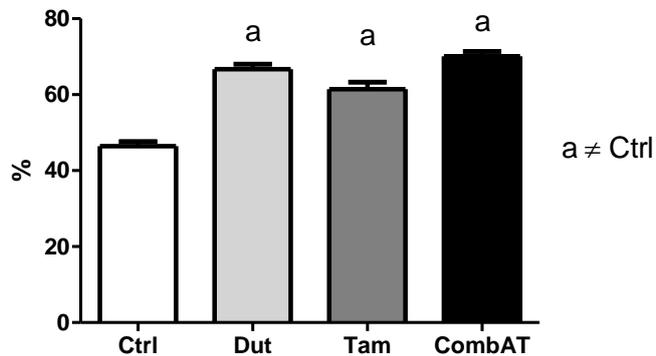
a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

### 3.1.5 Densidade de superfície do tecido conjuntivo no corpo cavernoso

A Sv do tecido conjuntivo do CC foi 43,6% maior no grupo Dut, e 32,3% maior no grupo Tam em relação ao grupo Ctrl. Novamente, o grupo CombAT apresentou uma alteração mais drástica, com valores 50,9% maiores que o grupo Ctrl. O grupo CombAT também foram considerados estatisticamente diferentes do grupo Tam, com média 14,0% maior [figura 22, gráfico 6 e tabela 1].

Gráfico 6 - Densidade de superfície do tecido conjuntivo no corpo cavernoso



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

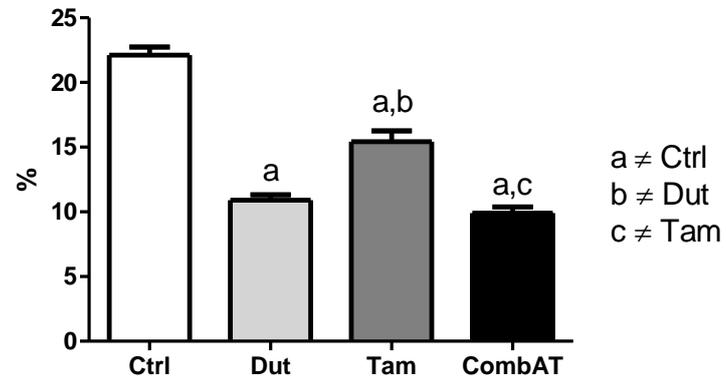
a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

### 3.1.6 Densidade de superfície do músculo liso do corpo cavernoso

A Sv das fibras musculares lisas foi reduzida em 50,7% no grupo Dut em relação ao grupo Ctrl. Os ratos tratados com tansulosina apresentaram redução mais discreta da musculatura liso do CC, na ordem de 30,2%. Por outro lado, o grupo CombAT apresentou uma redução mais drástica, de 55,2%, em comparação ao grupo Ctrl. O grupo CombAT também foi considerado diferente do grupo Tam, com uma redução de 35,8% na Sv do músculo liso [figura 22, gráfico 7 e tabela 1].

Gráfico 7 - Densidade de superfície do músculo liso no corpo cavernoso

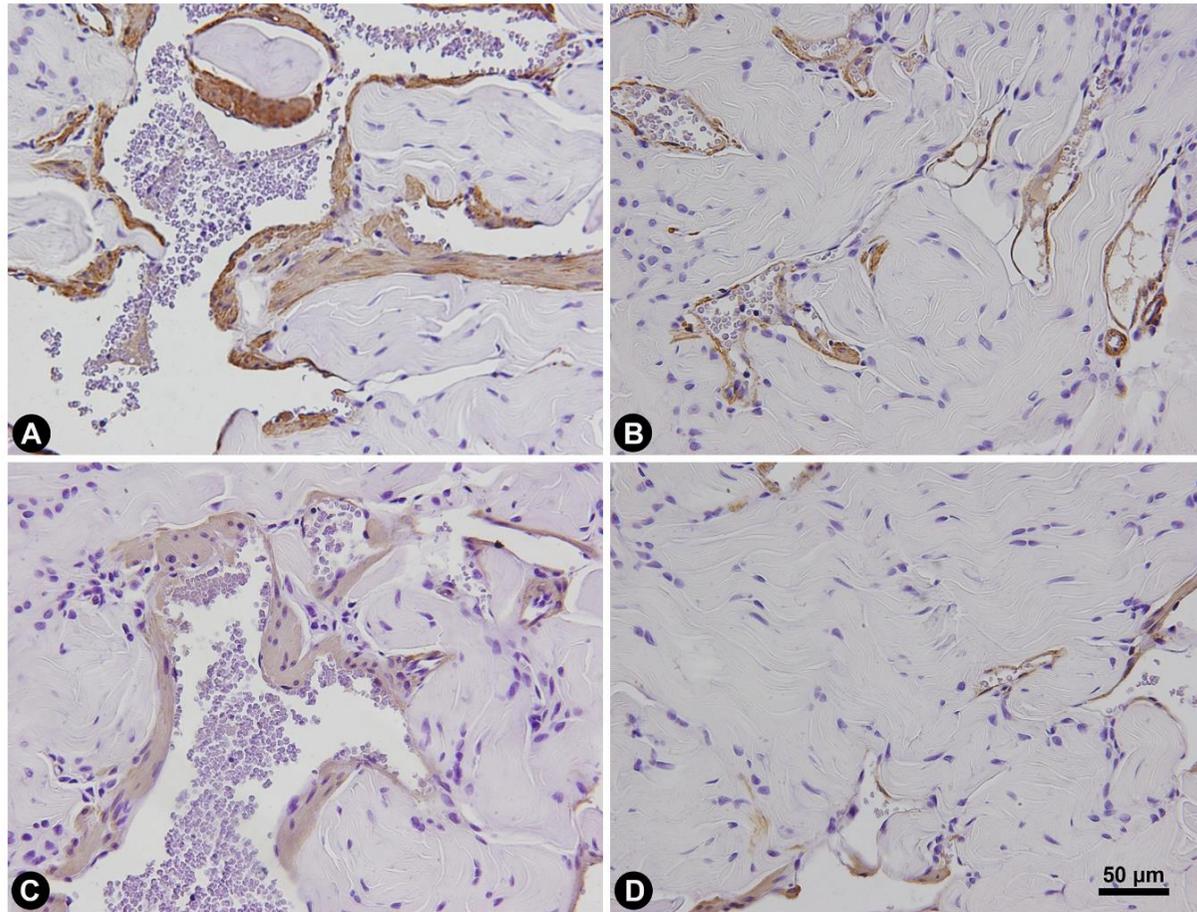


Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

a: diferente de Ctrl; b: diferente de Dut; c: diferente de Tam.

Fonte: O autor, 2021.

Figura 22 – Fotomicrografia do corpo cavernoso dos diferentes grupos



Legenda: A: ratos controle; B: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); C: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); D: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

Fonte: O autor, 2020.

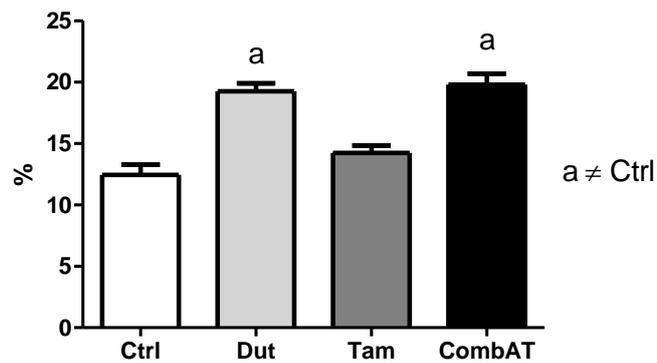
Barra de escala 50μm.

Nota: Imunohistoquímica de  $\alpha$ -actina, 400x.

### 3.1.7 Densidade de superfície das fibras do sistema elástico

Ao estudar as fibras do sistema elástico Sv, o grupo Dut apresentou uma densidade 54,7% maior que o grupo Ctrl. Novamente, neste parâmetro o grupo Tam foi menos afetado com o tratamento apresentando valores estatisticamente semelhantes do grupo Ctrl. Mais uma vez, o grupo CombAT foi mais afetado com média 59,1% maior, em comparação ao grupo Ctrl. Diferenças entre os grupos CombAT e Tam também foram observadas, sendo os primeiros 38,9% maiores do que os animais tratados com tansulosina isolada [figura 23, gráfico 8 e tabela 1].

Gráfico 8 - Densidade de superfície das fibras do sistema elástico no corpo cavernoso

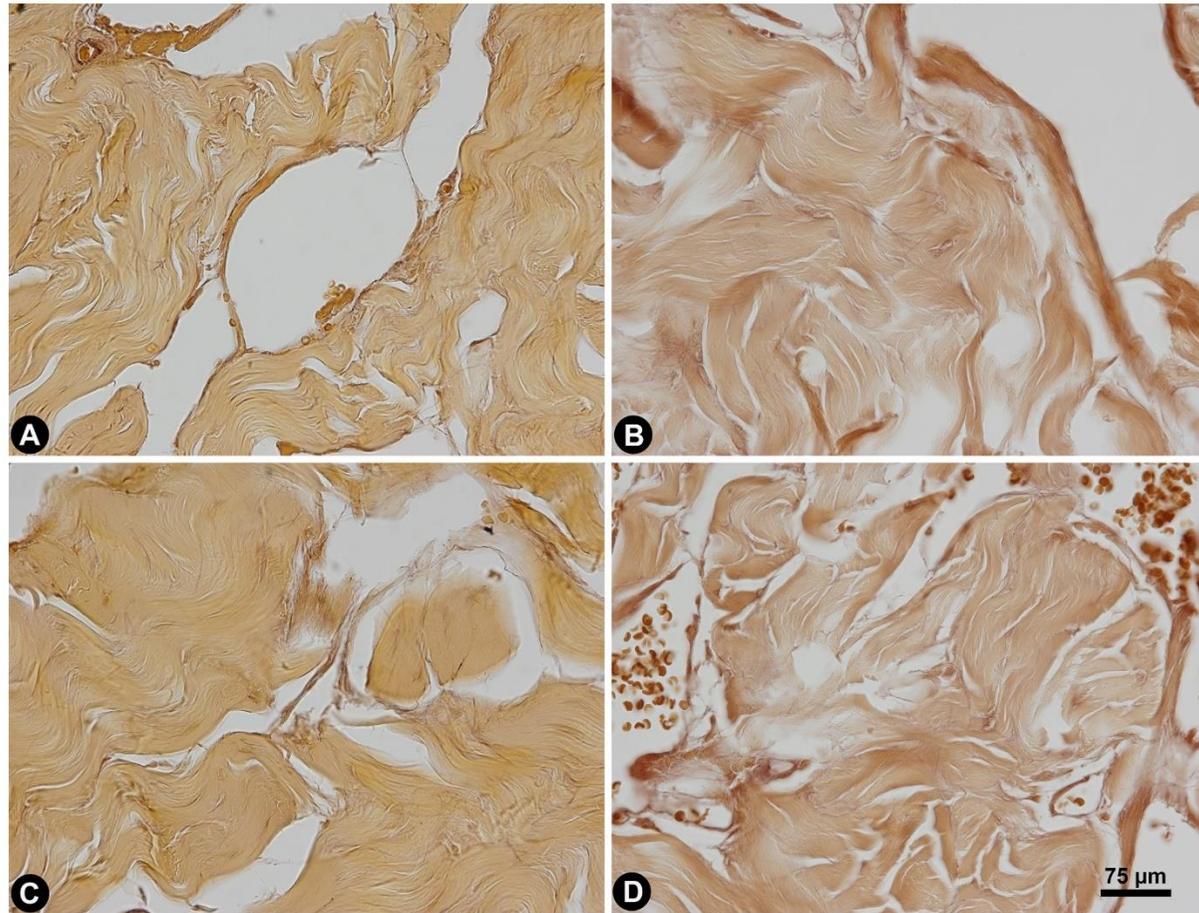


Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

Figura 23 – Fotomicrografias das fibras do sistema elástico no corpo cavernoso dos diferentes grupos



Legenda: A: ratos controle; B: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); C: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); D: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

Fonte: O autor, 2020.

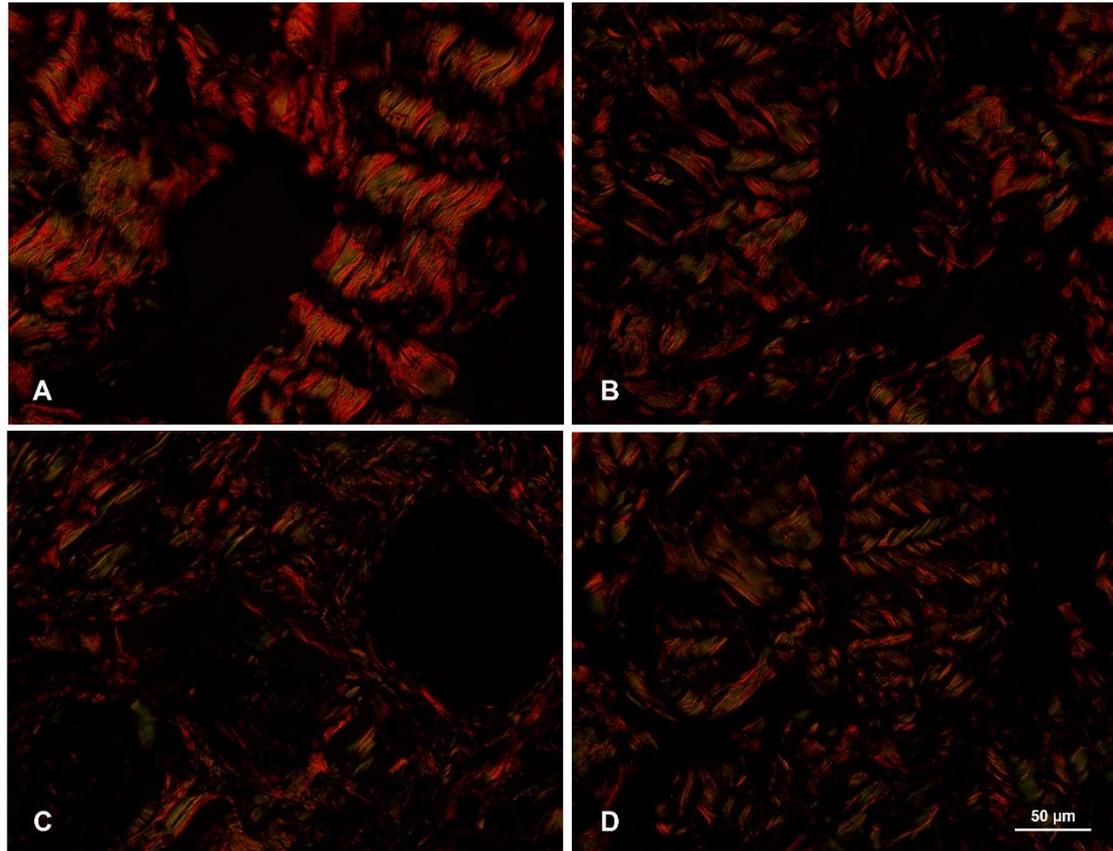
Barra de escala 75µm.

Nota: Histoquímica de Weigert com prévia oxidação, 600x.

### 3.1.8 Análise qualitativa do colágeno no corpo cavernoso

Em relação à análise do colágeno do CC, observou-se distribuição semelhante entre todos os grupos. A maioria das fibras foi observada na coloração avermelhada, caracterizando a predominância do colágeno tipo I no CC [Figura 24].

Figura 24 – Fotomicrografias polarizadas dos corpos cavernosos de ratos



Legenda: A: ratos controle; B: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); C: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); D: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

Fonte: O autor, 2020.

Barra de escala 50µm.

Nota: PicroSirius Red, 400x.

Tabela 1 – Dados histomorfométricos do terço médio dos pênis dos animais dos diferentes grupos

	Ctrl	Dut	Tam	CombAT	<i>p</i> value
Área do corte transversal do pênis (mm <sup>2</sup> )	4,84 ± 0,56	4,05 ± 0,25 <sup>a</sup>	3,98 ± 0,41 <sup>a</sup>	3,54 ± 0,23 <sup>a,b,c</sup>	<0,0001
Área do corpo cavernoso com a túnica albugínea (mm <sup>2</sup> )	3,33 ± 0,34	2,79 ± 0,20 <sup>a</sup>	2,84 ± 0,32 <sup>a</sup>	2,39 ± 0,18 <sup>a</sup>	<0,0001
Área do corpo cavernoso sem a túnica albugínea (mm <sup>2</sup> )	2,00 ± 0,17	1,90 ± 0,09	1,77 ± 0,24 <sup>a</sup>	1,56 ± 0,14 <sup>a,b</sup>	<0,0001
Área da túnica albugínea (mm <sup>2</sup> )	1,33 ± 0,24	0,96 ± 0,05 <sup>a</sup>	1,07 ± 0,13 <sup>a</sup>	0,89 ± 0,10 <sup>a</sup>	<0,0001
Sv do sinusóide (%)	30,18 ± 4,85	21,38 ± 3,44 <sup>a</sup>	22,13 ± 3,77 <sup>a</sup>	19,02 ± 2,97 <sup>a</sup>	<0,0001
Sv do tecido conjuntivo (%)	46,44 ± 3,75	66,69 ± 4,23 <sup>a</sup>	61,44 ± 5,57 <sup>a</sup>	70,08 ± 3,65 <sup>a,c</sup>	<0,0001
Sv do músculo liso (%)	22,12 ± 1,94	10,90 ± 1,35 <sup>a</sup>	15,43 ± 2,48 <sup>a,b</sup>	9,90 ± 1,37 <sup>a,c</sup>	<0,0001
Sv das fibras do sistema elástico (%)	12,44 ± 2,66	19,25 ± 2,08 <sup>a</sup>	14,25 ± 1,82	19,80 ± 2,51 <sup>a</sup>	<0,0001

Ctrl: grupo de animais composto por ratos *Wistar*; Dut: grupo de animais medicados com dutasterida; Tam: grupo de animais medicados com tansulosina; CombAT: grupo de animais medicados com dutasterida + tansulosina.

a: diferente de Ctrl; b: diferente de Dut; c: diferente de Tam.

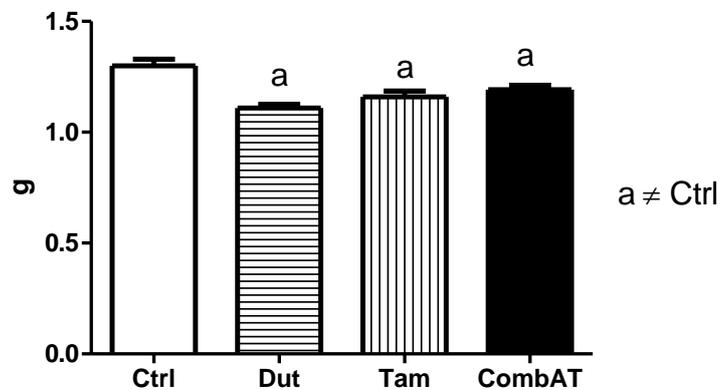
Dados expressos com a média ± desvio padrão.

Fonte: O autor, 2021.

### 3.2 Peso dos rins

Quanto ao peso renal, quando comparamos o grupo Dut com o grupo Ctrl, observamos uma redução de 14,6%. Quando comparamos o grupo Tam com o grupo Ctrl observamos uma redução de 10,8%. Entre os demais grupos não houve diferença significativa [gráfico 9 e tabela 2].

Gráfico 9 – Peso renal



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

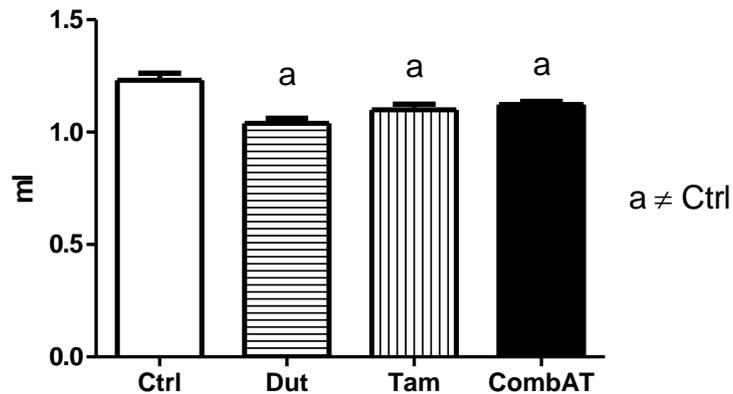
a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

#### 3.2.1 Volume renal

Em relação ao volume renal, ocorreu uma redução de 15,4% no grupo Dut, quando comparado ao grupo Ctrl. Além disso, ocorreu uma redução de 17,9% no grupo Tam, quando comparado ao grupo Ctrl. Entre os demais grupos não houve diferença significativa [gráfico 10 e tabela 2].

Gráfico 10 – Volume renal



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

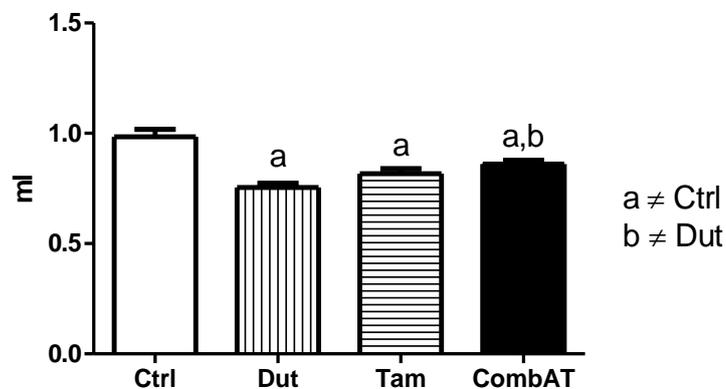
a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

### 3.2.2 Volume cortical

O volume cortical reduziu 23,4%, 16,3% e 12,2% nos grupos Dut, Tam e CombAT quando comparado ao grupo Ctrl. Quando comparamos o grupo Dut com o grupo CombAT, observamos que ocorreu uma preservação no volume cortical de 14,7% no grupo tratado com dutasterida com tansulosina [gráfico 11 e tabela 2].

Gráfico 11 – Volume cortical



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

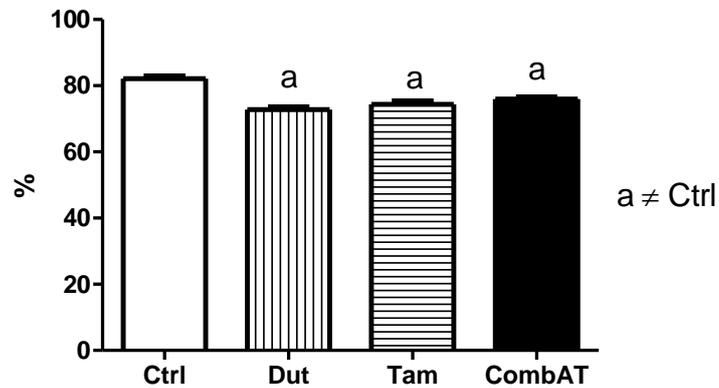
a: diferente de C; b: diferente de Dut.

Fonte: O autor, 2021.

### 3.2.3 Relação córtico-medular

A relação entre o córtex e a medula reduziu 11,3% no grupo Dut, quando comparado ao grupo Ctrl. Além disso, ocorreu uma redução de 9,4% no grupo Tam, quando comparado ao grupo Ctrl. Também ocorreu uma redução de 7,5% no grupo CombAT, quando comparado ao grupo Ctrl. Entre os demais grupos não houve diferença significativa [figura 25, gráfico 12 e tabela 2].

Gráfico 12 – Relação córtico-medular

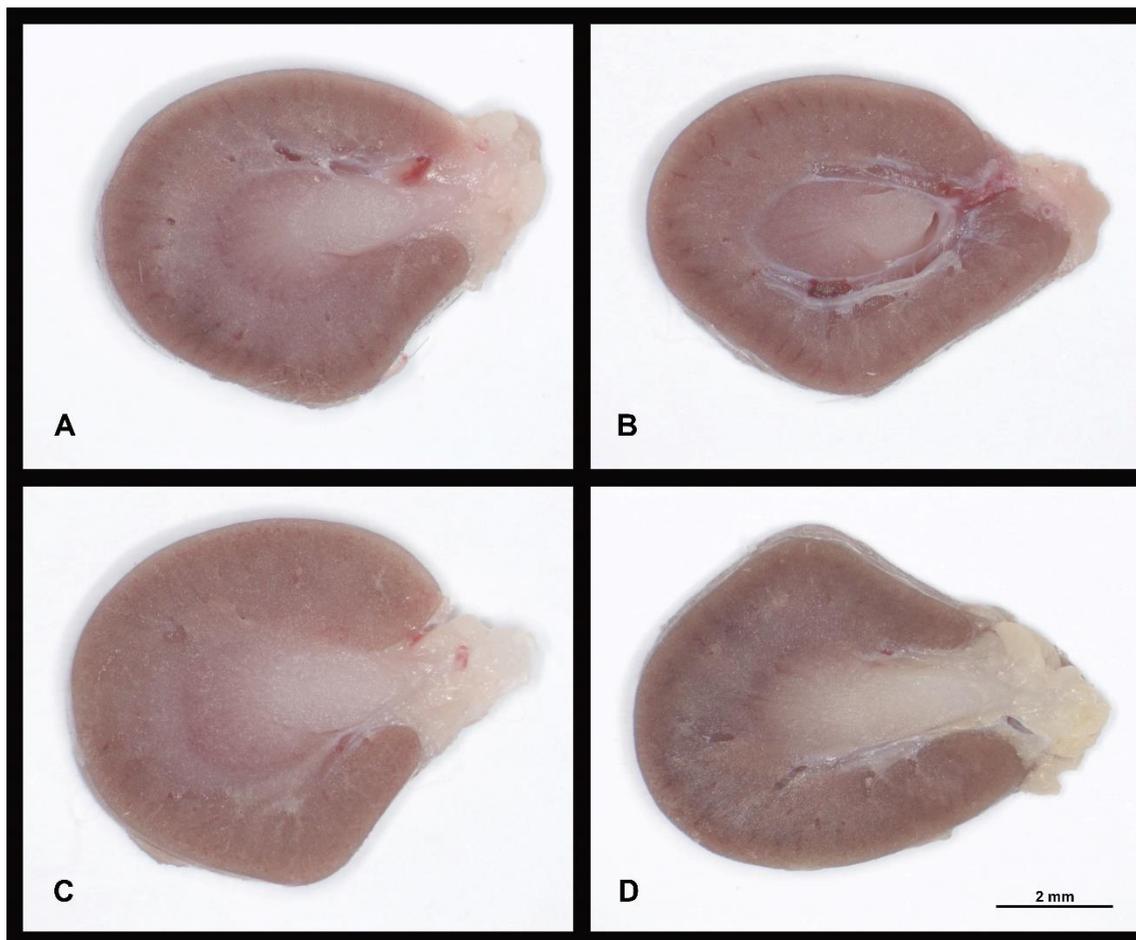


Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

Figura 25 – Fotografias de cortes transversais dos rins de animais de experimentação



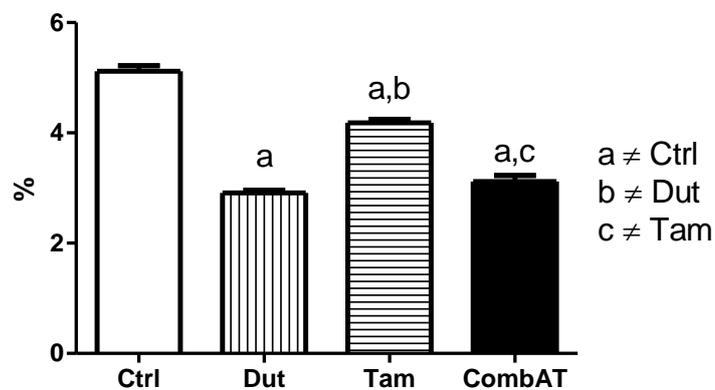
Legenda: A: ratos controle; B: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); C: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); D: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

Fonte: O autor, 2020.  
Barra de escala 2 mm.

### 3.2.4 Densidade volumétrica

A densidade volumétrica reduziu 43,2%, 18,3% e 39,1% nos grupos Dut, Tam e CombAT quando comparado ao grupo Ctrl. Quanto aos demais grupos não houve diferença significativa [figura 26, gráfico 13 e tabela 2].

Gráfico 13 - Densidade volumétrica



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

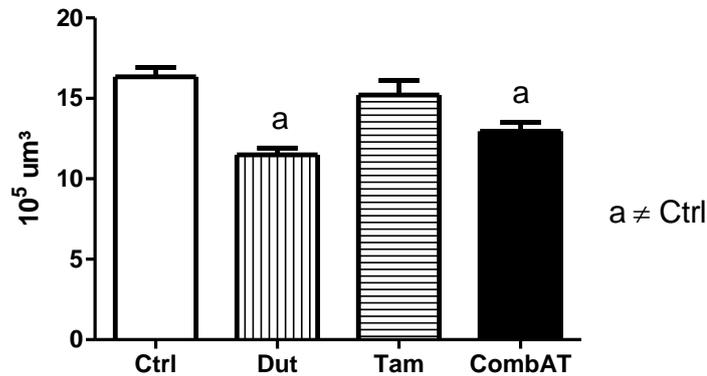
a: diferente de Ctrl; b: diferente de Dut; c: diferente de CombAT.

Fonte: O autor, 2021.

### 3.2.5 Volume Glomerular Médio (VWGV)

O volume glomerular médio reduziu 29,7% e 20,7% nos grupos Dut e CombAT quando comparado ao grupo Ctrl. Entre os grupos Tam e Ctrl não houve diferença significativa [figura 26, gráfico 14 e tabela 2].

Gráfico 14 – Volume Glomerular Médio (VWGV)



Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

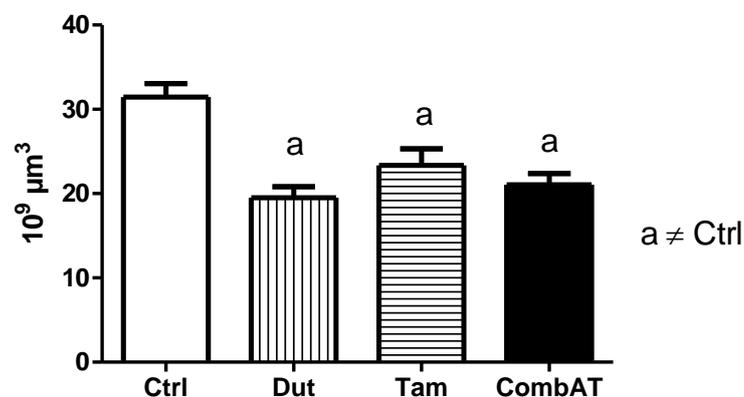
a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

### 3.2.6 Número de glomérulos por rim

A quantidade de glomérulos por rim reduziu 37,9%, 25,7 e 33,1% nos grupos Dut, Tam e CombAT quando comparado ao grupo Ctrl. Entre os demais grupos não houve diferença significativa [figura 26, gráfico 15 e tabela 2].

Gráfico 15 – Número de glomérulos por rim

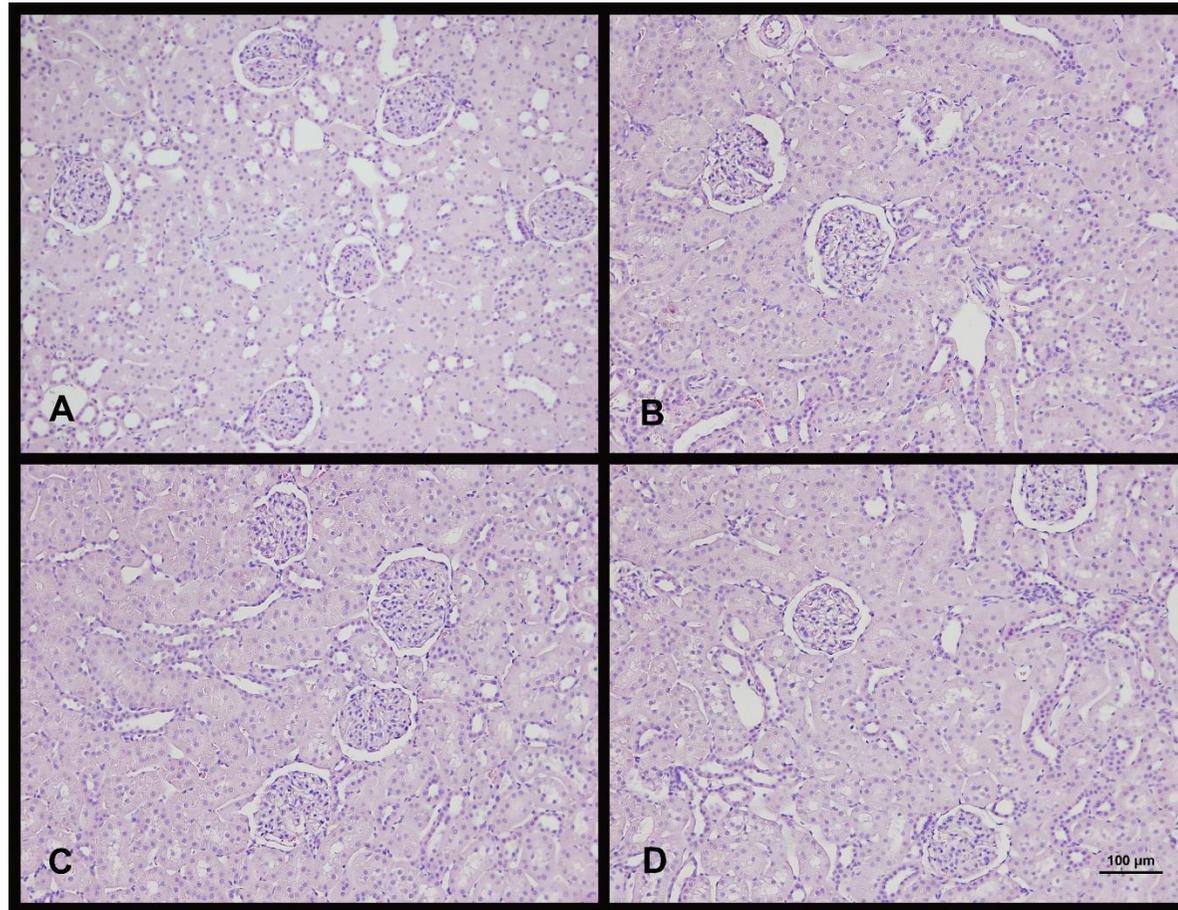


Legenda: Ctrl: ratos controle; Dut: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); Tam: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); CombAT: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

a: diferente de Ctrl.

Fonte: O autor, 2021.

Figura 26 – Fotomicrografias dos rins de animais dos diferentes grupos



Legenda: A: ratos controle; B: animais tratados dutasterida (0,5 mg/Kg/dia); C: animais tratados com tansulosina (0,4 mg/Kg/dia); D: animais tratados com dutasterida (0,5 mg/Kg/dia) e tansulosina (0,4 mg/Kg/dia).

Fonte: O autor, 2020.

Nota: Hematoxilina e Eosina, 200x.

Barra de escala 100μm.

Tabela 2 – Dados histomorfométricos dos rins dos animais

	Ctrl	Dut	Tam	CombAT	p value
Peso dos rins (g)	1,30 ± 0,09	1,11 ± 0,05 <sup>a</sup>	1,16 ± 0,07 <sup>a</sup>	1,20 ± 0,05	<0,0001
Volume dos rins (ml)	1,23 ± 0,10	1,04 ± 0,07 <sup>a</sup>	1,01 ± 0,08 <sup>a</sup>	1,12 ± 0,04	<0,0001
Volume cortical (ml)	0,98 ± 0,12	0,75 ± 0,06 <sup>a</sup>	0,82 ± 0,07 <sup>a</sup>	0,86 ± 0,04 <sup>a,b</sup>	<0,0001
Relação córtico-medular (%)	82,14 ± 2,69	72,83 ± 2,38 <sup>a</sup>	74,40 ± 2,83 <sup>a</sup>	75,96 ± 1,85 <sup>a</sup>	<0,0001
Densidade volumétrica (%)	5,12 ± 0,31	2,91 ± 0,16 <sup>a</sup>	4,18 ± 0,19 <sup>a,b</sup>	3,12 ± 0,31 <sup>a</sup>	<0,0001
VWGV (×10 <sup>5</sup> μm <sup>3</sup> )	16,35 ± 1,84	11,49 ± 1,34 <sup>a</sup>	15,20 ± 2,73 <sup>b</sup>	12,97 ± 1,52 <sup>a</sup>	<0,0001
Número de glomérulos por rim (×10 <sup>3</sup> μm <sup>3</sup> )	31,45 ± 5,08	19,52 ± 4,05 <sup>a</sup>	23,36 ± 5,92 <sup>a</sup>	21,05 ± 3,79 <sup>a</sup>	<0,0001

Legenda: Ctrl: grupo de animais composto por ratos *Wistar*; Dut: grupo de animais medicados com dutasterida; Tam: grupo de animais medicados com tansulosina; CombAT: grupo de animais medicados com dutasterida + tansulosina.

a: diferente de Ctrl; b: diferente de Dut.

Dados expressos com a média ± desvio padrão.

Fonte: O autor, 2021.

## 4 DISCUSSÃO

Apesar dos efeitos benéficos da dutasterida para o tratamento da HPB, já compreendemos os efeitos adversos desta droga e a forte associação com a DE (79). Estudos anteriores mostraram que a dutasterida promove importantes modificações histomorfométricas no CC de roedores (6, 7). Os mecanismos pelos quais os 5-ARIs alteram a morfologia e a função do pênis pode estar ligado à depleção de DHT. O pênis é um órgão andrógeno dependente, a diminuição dos hormônios masculinos está associada a alterações morfológicas. A DHT também está relacionada diretamente na síntese local de óxido nítrico, que desempenha um papel importante no relaxamento do músculo liso do CC, importante na ereção do pênis (10).

A tansulosina surgiu como uma opção de tratamento para HPB, pois tem um mecanismo de ação diferente dos 5-ARI. Uma vantagem notável dos alfa-1-bloqueadores é que eles não interferem na função erétil ou nos níveis de testosterona dos pacientes (80, 81). No entanto, para alguns pacientes, a terapia combinada (com dutasterida e tansulosina) é necessária para tratar adequadamente HPB. Embora os efeitos da dutasterida no tecido peniano de animais experimentais tenha sido relatado neste estudo, este é o primeiro estudo a relatar alterações morfológicas no pênis de animais tratados com a tansulosina ou em combinação com dutasterida.

Reduções da área do corte transversal do pênis e área do CC foram observadas em todos os grupos tratados. No geral, para essas medições, os animais tratados com tansulosina mostraram resultados ligeiramente melhores do que aqueles que receberam dutasterida. Como os efeitos adversos da tansulosina sobre o tamanho ou diâmetro do pênis nunca foi estudado, nem em pacientes nem em modelos experimentais, esses resultados foram muito inesperados. Assim, é difícil imaginar possíveis mecanismos que explicam esses achados. Uma possível explicação é que o bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos leva a uma redução da pressão arterial (82, 83), que pode gerar uma redução do fluxo sanguíneo no CC. Esta redução do fluxo sanguíneo no CC pode promover alteração na morfologia do CC.

Outras modificações na histomorfologia do CC foram observadas em todos os grupos tratados. Os animais tratados com dutasterida neste estudo confirmaram os outros estudos, que mostraram que 5-ARIs induzem fibrose peniana (aumento do tecido conjuntivo e inferior musculatura lisa do CC) (6, 7). Curiosamente, animais tratados com tansulosina também apresentaram alterações no CC. Mesmo assim, os resultados de tecido conjuntivo, espaço sinusoidal e do músculo liso do CC no grupo Tam foi menor do que no grupo Dut. A exceção

a ser destacada foi em relação ao sistema elástico quantidade das fibras elásticas, que não foi alterado pelo tratamento com tansulosina, mas sim pela dutasterida.

Além disso, a terapia combinada provou ser (para todos os parâmetros) mais prejudicial para a morfologia peniana que a dutasterida ou a tansulosina sozinhas. Assim, é possível supor que houve uma ação exacerbada dessas drogas na morfologia intracavernosa.

Pode-se presumir que as drogas atuam por diferentes mecanismos de ação na morfologia pênis como na maioria dos órgãos, no pênis a morfologia está intimamente relacionada com a função erétil. Especificamente em relação aos órgãos do sistema urogenital masculino, a integridade intracavernosa é fundamental manter à ereção. Isso foi demonstrado tanto no homem (84) quanto em animais experimentais (8, 85, 86).

O CC tanto do homem quanto dos roedores é composto basicamente de fibras musculares lisas, tecido conjuntivo, espaço sinusoidal e vasos sanguíneos, e cada um desses tecidos tem suas próprias características e funções. Durante a ereção, o músculo liso (em resposta a estímulos neurais) relaxa e o espaço sinusoidal fica preenchido com sangue. O tecido conjuntivo (que é composto principalmente por fibras colágenas e elásticas) permite o aumento e alongamento peniano, mas também deve restringir sua expansão (o que mantém um ambiente de alta pressão). Além disso, todos os componentes devem mostrar elasticidade para restaurar a morfologia peniana normal após a ereção (8). Para que este complicado mecanismo fisiológico seja alcançado, proporções adequadas de cada tecido cavernoso é necessário para ereção regular e detumescência (84).

É com este conceito em mente que se torna muito interessante quantificar cada tecido cavernoso. O uso de métodos morfométricos na pesquisa da função erétil permite a comparação precisa de amostras submetidas a diferentes condições, e a densidade superficial do tecido conjuntivo, fibras musculares lisas e fibras do sistema elástico são comumente avaliados para este fim (72). Este método tem sido usado com sucesso para determinar as proporções dos componentes intracavernosos em diferentes situações (6, 8, 85). Até onde sabemos, este estudo é o primeiro de seu tipo a mostrar a modificações cavernosas após tansulosina, isoladamente ou em terapia combinada com dutasterida.

Um aspecto importante a ser investigado é se essas modificações são permanentes ou se a morfologia peniana pode voltar ao normal após a interrupção dos tratamentos. Estudos futuros com foco em longo prazo são deverão ser realizados.

Vale ressaltar que os resultados deste estudo não devem ser diretamente transpostos a para os humanos. Embora os pênis dos roedores apresentem a mesma estrutura componentes e parecem ser muito comparáveis (em resposta a condições semelhantes) (8, 11, 72), humanos e

roedores tem organização estrutural intracavernosa diferentes e isso pode ser considerado uma limitação neste estudo. Além disso, os ratos estudados não tinham DE ou HPB, e diferentes resultados podem ser alcançados nesses cenários (DE e HPB).

Nos rins, esse é o primeiro a demonstrar que o tratamento combinado (dutasterida e tansulosina) induz a redução do número de glomérulos em roedores. Efeitos colaterais já foram dissertados em outros estudos principalmente na histoarquitetura do pênis (6, 7, 9). No entanto, as informações sobre os efeitos adversos em outros órgãos são escassas, especialmente em tecidos normalmente não reconhecidos como dependentes de andrógenos como os rins.

Várias condições podem gerar à redução do número de glomérulos como os tratamentos com 5-ARI, estresse, isquemia renal, ablação por radiofrequência, hipertensão e diabetes (17-19, 21, 22, 74, 87). Todas essas condições estão associadas a um risco aumentado de doença renal crônica. Além disso, a relação entre a redução da quantidade de glomérulos e taxa de filtração glomerular diminuída é bem conhecida (88). Assim, a quantificação do número de glomérulos, que corresponde ao número de néfrons, torna-se um método útil e sensível para avaliar possíveis alterações morfológicas além de danos à função renal.

Em estudo com animais experimentais, observou-se que o tratamento com 5-ARI reduziu a quantidade de glomérulos no rim e alterou os níveis séricos de uréia e creatinina (21). No entanto, a função renal nem sempre é imediatamente prejudicada pela perda glomerular e outros estudos já demonstraram perda considerável de glomérulos sem alterações nos níveis séricos de uréia ou creatinina (74, 87). Todas essas condições estão associadas a um risco aumentado de doença renal crônica. Além disso, a relação entre glomérulos diminuídos e taxa de filtração glomerular diminuída é bem conhecida (88). Assim, a quantificação do número de glomérulos, que corresponde ao número de néfrons, torna-se um método útil e sensível para avaliar morfológicamente possíveis danos à função renal.

No entanto, a função renal nem sempre é imediatamente prejudicada pela perda glomerular e outros estudos já demonstraram perda considerável de glomérulos sem alterações nos níveis séricos de uréia ou creatinina (74, 87). Embora a perda de glomérulos seja irreversível (21, 89), glomérulos não afetados podem aumentar sua taxa de filtração, mantendo assim os biomarcadores renais em um nível normal (90).

Alguns estudos mostraram que o tratamento com 5-ARIs causa diminuição o número de glomérulos e dos níveis séricos de uréia e creatinina, expressão de VEGF, aumento do colágeno na zona medular renal e apoptose das células renais (21, 55, 91, 92). O DHT é conhecido por regular diversas funções em órgãos andrógenos dependentes, e a privação desse hormônio (que é inibido pelos 5-ARIs) pode promover alterações no sistema urogenital (6, 7,

9, 10, 21, 24). Além disso, foi demonstrado anteriormente que a redução de DHT afeta tanto a angiogênese quanto os níveis de VEGF na próstata (56, 93, 94). Estudos futuros que adicionam informações sobre os mecanismos subjacentes à atividade de DHT ou 5-alfa-androstenediona e 5-ARI no tecido renal são necessários.

Em nosso estudo, observamos que o número de glomérulos diminuiu nos animais tratados com dutasterida e tansulosina, com maior redução observada nos animais tratados com dutasterida. O fato de essa droga atuar em mais isoformas da enzima 5-alfa-redutase pode explicar o maior dano renal observado no presente estudo. No entanto, a redução do número em animais tratados com tansulosina ainda não foi relatado anteriormente na literatura (62, 95).

Assim, em pacientes cuja função renal é um aspecto importante a ser considerado, o uso do tratamento com tansulosina e dutasterida pode ser preferível à dutasterida. O uso de alfa bloqueadores não seletivos como a doxazosina, que pode ser uma boa opção para o tratamento da HPB sem alterar a qualidade de vida dos pacientes (96). Essa opção pode ser a mais indicada, pois ainda não há efeitos adversos descritos na literatura de pacientes que usaram doxazosina e apresentaram redução do número de glomérulos.

Embora os roedores sejam amplamente utilizados, o uso de um modelo animal pode ser considerado uma limitação do presente estudo, pois os resultados não podem ser extrapolados diretamente para humanos. Futuros estudos clínicos que acrescentem conhecimento sobre os possíveis danos renais causados pela dutasterida e tansulosina são necessários. Além disso, estudos com períodos de acompanhamento mais longos são necessários para entender melhor os efeitos renais de longo prazo da dutasterida e da tansulosina.

## CONCLUSÃO

Os tratamentos farmacológicos combinados ou isolados da dutasterida e tansulosina promoveram alterações na morfometria peniana, em um modelo de roedor. A dutasterida promoveu mais modificações na histoarquitetura do CC quando comparado ao tratamento isolado com a tansulosina. A terapia combinada com ambas as drogas não impediu os impactos promovidos pela dutasterida, ao contrário do que se pensava, o tratamento combinado promoveu mais modificações no CC do que o tratamento isolado com a dutasterida. Estudos futuros são necessários para elucidar os possíveis mecanismos pelos quais a tansulosina atua no pênis, histoarquitetura e função erétil.

Na morfologia renal, o tratamento combinado da dutasterida e tansulosina promoveu alterações morfológicas em rins de ratos. Além disso, destaco que os ratos do grupo dutasterida apresentaram modificações na histoarquitetura renal mais graves do que os do grupo dutasterida e tansulosina. Tais alterações são compatíveis com a perda de néfrons. Contudo, destaco que mais estudos precisam ser elaborados para corroborar as alterações na morfologia renal de ratos.

## REFERÊNCIAS

1. Nardi AC, Nardoza A, Fonseca CEC, Truzzi JC, Rios LAS, Sadi MV. *Urologia Brasil. PhanMark 1ª edição*; 2013. p:1- 1328.
2. Moore KL, Arthur F D. *Anatomia orientada para a clínica. Guanabara Koogan 10ª edição*; 2007. p:1-1021.
3. Dangelo, Fattini. *Anatomia básica dos sistemas orgânicos. Atheneu*; 2002. p:1-768.
4. Netter FH. *Atlas de anatomia humana. Elsevier 5ª edição*; 2011. p:1-539.
5. Hib J. Di Fiore *Histologia. Guanabara Koogan*; 2006. p:1-513.
6. Da Silva MHA, Costa WS, F.J.B. S, De Souza DB. The corpus cavernosum after treatment with dutasteride or finasteride: A histomorphometric study in a benign prostatic hyperplasia rodent model. *Asian journal of andrology*. 2018;20(5):505-10.
7. Da Silva MHA, Medeiros JL, Jr., Costa WS, Sampaio FJB, De Souza DB. Effects of the dutasteride and sildenafil association in the penis of a benign prostatic hyperplasia animal model. *Aging Male*. 2019; 20:1-7.
8. de Souza DB, Silva D, Cortez CM, Costa WS, Sampaio FJ. Effects of chronic stress on penile corpus cavernosum of rats. *J Androl*. 2012;33(4):735-9.
9. Sung HH, Yu J, Kang SJ, Chae MR, So I, Park JK, et al. Persistent Erectile Dysfunction after Discontinuation of 5-Alpha Reductase Inhibitor Therapy in Rats Depending on the Duration of Treatment. *World J Mens Health*. 2019;37(2):240-8.
10. Pinsky MR, Gur S, Tracey AJ, Harbin A, Hellstrom WJ. The effects of chronic 5-alpha-reductase inhibitor (dutasteride) treatment on rat erectile function. *The Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(11):3066-74.
11. Pinheiro AC, Costa WS, Cardoso LE, Sampaio FJ. Organization and relative content of smooth muscle cells, collagen and elastic fibers in the corpus cavernosum of rat penis. *J Urol*. 2000;164(5):1802-6.
12. Sampaio FJB. *Sampaio's Anatomia Renal para Urologia. Sociedade Brasileira de Urologia 1ª edição*; 2007. p:1-157.
13. Favorito LA, FJ. S. *Morfologia Urogenital Aplicada à Urologia Pediátrica. Athalaia Gráfica e Editora*; 2014. p: 1-160.
14. Wang X e Garrett MR. Nephron number, hypertension, and CKD: physiological and genetic insight from humans and animal models. *Physiological genomics*. 2017;49(3):180-92.
15. McMahon AP. Development of the Mammalian Kidney. *Current topics in developmental biology*. 2016;117:31-64.
16. Junqueira LCC, J. e Abrahamsohn P. *Histologia básica: texto e atlas. Guanabara Koogan 12ª edição*; 2013. p:1-538.
17. Abreu L, Damasceno-Ferreira JA, Costa WS, Pereira-Sampaio MA, Sampaio FJB, de Souza DB. Glomerular Loss After Renal Radiofrequency Ablation Are Comparable to 30 Minutes of Warm Ischemia. *Journal of endourology*. 2017;31(5):517-21.
18. Bechara GR, Damasceno-Ferreira JA, Abreu LA, Costa WS, Sampaio FJ, Pereira-Sampaio MA, et al. Glomerular loss after arteriovenous and arterial clamping for renal warm ischemia in a swine model. *Acta cirurgica brasileira*. 2016;31(11):753-8.
19. Benchimol de Souza D, Silva D, Marinho Costa Silva C, Barcellos Sampaio FJ, Silva Costa W, Martins Cortez C. Effects of immobilization stress on kidneys of Wistar male rats: a morphometrical and stereological analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2011 Jun;34(6):424-9.
20. Buys-Goncalves GF, Sampaio FJB, Silva MEM, Pereira-Sampaio MA, De Souza DB. Histomorphometric evaluation of the rat kidney submitted to warm ischemia and the protective effect of resveratrol. *Am J Surg*. 2020;220:4 p:1119-23

21. Da Silva MHA, Estrada JHD, Gregorio BM, Sampaio FJB, Souza DB. Does treatment with dutasteride or finasteride has impact on renal morphology? Experimental study. *Acta Cir Bras.* 2021;36(7):e360703.
22. Marchon RG, Ribeiro CT, Costa WS, Sampaio FJB, Pereira-Sampaio MA, de Souza DB. Immediate and Late Effects of Stress on Kidneys of Prepubertal and Adult Rats. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(6):1919-26.
23. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* Elsevier 11ª edição; 2011. p:1-1151.
24. Da Silva MHA, De Souza DB. Current evidence for the involvement of sex steroid receptors and sex hormones in benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol.* 2019;11:1-8.
25. Jarvis TR, Chughtai B, Kaplan SA. Testosterone and benign prostatic hyperplasia. *Asian journal of andrology.* 2015;17(2):212-6.
26. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004;172:1399-403.
27. Wu C, Kapoor A. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(10):1399-408.
28. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem.* 1994;63:25-61.
29. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008 Dec;20 Suppl 3:S11-8.
30. Lepor H. Alpha-blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Urologic clinics of North America.* 2016;43(3):311-23.
31. Lepor H. The evolution of alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol.* 2006;8 Suppl 4:S3-9.
32. Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, Laor L, Hossack T, Woo HH, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 5;2:16031.
33. Song L, Shen W, Zhang H, Wang Q, Wang Y, Zhou Z. Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16(3):201-8.
34. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. *The journal of sexual medicine.* 2008 Dec;5(12):2917-24.
35. Wilson JD. The critical role of androgens in prostate development. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(3):577-90, ix.
36. Roy AK, Lavrovsky Y, Song CS, Chen S, Jung MH, Velu NK, et al. Regulation of androgen action. *Vitam Horm.* 1999;55:309-52.
37. Alcantara-Montero A, Brenes-Bermudez FJ. Finasteride or dutasteride for the pharmacological treatment for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia? *Actas Urol Esp.* 2016;40(4):268-9.
38. Canby-Hagino ED, Brand TC, Hernandez J, Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer with finasteride. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(7):899-905.
39. Choi YH, Cho SY, Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol.* 2010;51(10):704-8.
40. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 2011;108(3):388-94.
41. Ryl A, Rotter I, Słojewski M, Dolegowska B, Grabowska M, Baranowska-Bosiacka I, et al. Hormone concentration, metabolic disorders and immunoexpression of androgen and estrogen-alpha receptors in men with benign prostatic hyperplasia and testosterone deficiency syndrome. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015;53(3):227-35.

42. Sayed RH, Saad MA, El-Sahar AE. Dapoxetine attenuates testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats by the regulation of inflammatory and apoptotic proteins. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;311:52-60.
43. Windahl SH, Andersson N, Borjesson AE, Swanson C, Svensson J, Moverare-Skrtic S, et al. Reduced bone mass and muscle strength in male 5 $\alpha$ -reductase type 1 inactivated mice. *PLoS One.* 2011;6(6):e21402.
44. Yarrow JF, Conover CF, McCoy SC, Lipinska JA, Santillana CA, Hance JM, et al. 17 $\beta$ -Hydroxyestra-4,9,11-trien-3-one (trenbolone) exhibits tissue selective anabolic activity: effects on muscle, bone, adiposity, hemoglobin, and prostate. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300(4):E650-60.
45. Yarkin E, Bernoulli J, Talvitie EM, Santti R. Inflammation and epithelial alterations in rat prostate: impact of the androgen to oestrogen ratio. *Int J Androl.* 2009;32(4):399-410.
46. Kiguradze T, Temps WH, Yarnold PR, Cashy J, Brannigan RE, Nardone B, et al. Persistent erectile dysfunction in men exposed to the 5 $\alpha$ -reductase inhibitors, finasteride, or dutasteride. *PeerJ.* 2017;5:e3020.
47. Chiba K, Yamaguchi K, Li F, Ando M, Fujisawa M. Finasteride-associated male infertility. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1786 e9-11.
48. Wang D, Zha X, Nagase K, Akino H, Muramatsu I, Ito H, et al. Effects of the 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride on rat prostate alpha1A-adrenergic receptor and its mediated contractility. *Urology.* 2015;85(3):704 e9-14.
49. Garcia PV, Barbieri MF, Perobelli JE, Consonni SR, Mesquita Sde F, Kempinas Wde G, et al. Morphometric-stereological and functional epididymal alterations and a decrease in fertility in rats treated with finasteride and after a 30-day post-treatment recovery period. *Fertil Steril.* 2012;97(6):1444-51.
50. Li R, Meng X, Zhang Y, Wang T, Yang J, Niu Y, et al. Testosterone improves erectile function through inhibition of reactive oxygen species generation in castrated rats. *PeerJ.* 2016;4:e2000.
51. Demirbas A, Resorlu B, Gulpinar MT, Kardas S, Doluoglu OG, Tepeler A, et al. Does Preoperative Use of Dutasteride Decrease Bleeding During Open Prostatectomy? *Urol J.* 2018;15(1):48-52.
52. Watanabe D, Yamashita A, Miura K, Mizushima A. Effects on sexual function in Japanese patients with benign prostatic hyperplasia upon switching from combination therapy with alpha1 blocker and dutasteride to combination therapy with tadalafil and dutasteride. *Aging Male.* 2018;20:1-6.
53. Gul A, Altinay S, Kabasakal L, Yavuz A, Semercioz A, Serefoglu EC. Effect of tadalafil on penile nitric oxide synthase and corporal smooth muscle in rats under dutasteride treatment. *Aging Male.* 2020;11:1-7.
54. Canda AE, Mungan MU, Yilmaz O, Yorukoglu K, Tuzel E, Kirkali Z. Effects of finasteride on the vascular surface density, number of microvessels and vascular endothelial growth factor expression of the rat prostate. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(2):275-80.
55. Haggstrom S, Topping N, Moller K, Jensen E, Lund L, Nielsen JE, et al. Effects of finasteride on vascular endothelial growth factor. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(3):182-7.
56. Da Silva MHA, Correa CL, Estrada JHRD. ¿Dutasterida y finasterida tienen efecto quimiopreventivo y quimioterápico en el cáncer de próstata? *Rev Arg de Urol.* 2019;84(2):21-9.
57. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* 2008;179(2):616-21.

58. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, et al. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int.* 2011;107(6):946-54.
59. Roehrborn CG, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM, Wilson TH, Roos EPM, Santos JC, et al. A prospective randomised placebo-controlled study of the impact of dutasteride/tamsulosin combination therapy on sexual function domains in sexually active men with lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int.* 2018;121(4):647-58.
60. Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart((R))) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int.* 2015;116(3):450-9.
61. Roehrborn CG, Rosen RC, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM, Wilson TH, Lulic Z, et al. Men's Sexual Health Questionnaire score changes vs spontaneous sexual adverse event reporting in men treated with dutasteride/tamsulosin combination therapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A post hoc analysis of a prospective, randomised, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract.* 2020;74(5):e13480.
62. Leibacher NW, Silva MHAD. The Adverse Effects of Tamsulosin in Men with Benign Prostatic Hyperplasia, a Review of the Literature. *American Journal of Life Sciences.* 2019;7(4):68-74.
63. Kim SW, Lee WC, Kim MT, Ko K, Lee WK, Lee CH, et al. Effects of low-dose tamsulosin on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2013;54(10):697-702.
64. Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, Etminan M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ.* 2013;347:f6320.
65. Matsushita T, Hasegawa T, Nakano M, Tanaka T, Iwamoto T. The Effect of Tamsulosin Treatment on Erectile Functions in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) due to Benign Prostate Hyperplasia: Correlation between Improvement of LUTS and Erectile Function. *Low Urin Tract Symptoms.* 2011;3(1):15-8.
66. Choi JH, Hwa JS, Kam SC, Jeh SU, Hyun JS. Effects of tamsulosin on premature ejaculation in men with benign prostatic hyperplasia. *World J Mens Health.* 2014;32(2):99-104.
67. Yu HJ, Lin AT, Yang SS, Tsui KH, Wu HC, Cheng CL, et al. Non-inferiority of silodosin to tamsulosin in treating patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int.* 2011;108(11):1843-8.
68. Shelbaia A, Elsaied WM, Elghamrawy H, Abdullah A, Salaheldin M. Effect of selective alpha-blocker tamsulosin on erectile function in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2013;82(1):130-5.
69. Arruzazabala ML, Mas R, Molina V, Noa M, Carbajal D, Mendoza N. Effect of D-004, a lipid extract from the Cuban royal palm fruit, on atypical prostate hyperplasia induced by phenylephrine in rats. *Drugs R D.* 2006;7(4):233-41.
70. Oyarzabal A, Perez Y, Molina V, Mas R, Ravelo Y, Jimenez S. D-004 ameliorates phenylephrine-induced urodynamic changes and increased prostate and bladder oxidative stress in rats. *Transl Androl Urol.* 2015;4(4):391-7.

71. Da Silva MHA. Manual de boas práticas em procedimentos histológicos. Novas Edições Acadêmicas 1ª edição; 2018. p:1-85.
72. Felix-Patricio B, De Souza DB, Gregorio BM, Costa WS, Sampaio FJ. How to Quantify Penile Corpus Cavernosum Structures with Histomorphometry: Comparison of Two Methods. *Biomed Res Int.* 2015;2015:832156.
73. Abidu-Figueiredo M, Ribeiro IC, Chagas MA, Cardoso LE, Costa WS. The penis in diabetes: structural analysis of connective tissue and smooth muscle alterations in a rabbit model. *BJU Int.* 2011;3:400-4.
74. Damasceno-Ferreira JA, Bechara GR, Costa WS, Pereira-Sampaio MA, Sampaio FJB, DB. S. The relationship between renal warm ischemia time and glomerular loss. An experimental study in a pig model. *Acta cirurgica brasileira.* 2017;32(5):344-1.
75. Lacerda CAM. Fisiologia e Fisiopatologia: Estereologia do rim: determinação do Vv, Nv e volume médio do glomérulo. *J Bras Nefrol.* 2000;22(2):103-9.
76. Sorensen FB. Stereological estimation of the mean and variance of nuclear volume from vertical sections. *Journal of microscopy.* 1991;162(Pt 2):203-29.
77. Souza DB, Costa WS, Cardoso LE, Benchimol M, Pereira-Sampaio MA, Sampaio FJ. Does prolonged pneumoperitoneum affect the kidney? Oxidative stress, stereological and electron microscopy study in a rat model. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology.* 2013;39(1):30-6.
78. Aguila MB, Pinheiro AR, Aquino JC, Gomes AP, Mandarim-de-Lacerda CA. Different edible oil beneficial effects (canola oil, fish oil, palm oil, olive oil, and soybean oil) on spontaneously hypertensive rat glomerular enlargement and glomeruli number. *Prostaglandins & other lipid mediators.* 2005;76:74-85.
79. Corona G, Tirabassi G, Santi D, Maseroli E, Gacci M, Dicuccio M, et al. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5alpha-reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. *Andrology.* 2017;5(4):671-8.
80. Traish AM, Haider KS, Doros G, Haider A. Finasteride, not tamsulosin, increases severity of erectile dysfunction and decreases testosterone levels in men with benign prostatic hyperplasia. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;23(3):85-96.
81. Jo HW, Yoo DS, Ju HT, Whang HW, Park J, Kim ET, et al. Effect of patient-optimized doses of tamsulosin on erectile function in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol.* 2013;54(2):100-5.
82. Vrolijk MF, van Essen H, Opperhuizen A, Bast A, Janssen BJ. Haemodynamic effects of the flavonoid quercetin in rats revisited. *Br J Pharmacol.* 2020;177(8):1841-52.
83. Nieminen T, Tammela TL, Koobi T, Kahonen M. The effects of tamsulosin and sildenafil in separate and combined regimens on detailed hemodynamics in patients with benign prostatic enlargement. *J Urol.* 2006;176:2551-6.
84. Costa WS, Carrerete FB, Horta WG, Sampaio FJ. Comparative analysis of the penis corpora cavernosa in controls and patients with erectile dysfunction. *BJU Int.* 2006;97(3):567-9.
85. Miranda AF, Gallo CB, De Souza DB, Costa WS, Sampaio FJ. Effects of castration and late hormonal replacement in the structure of rat corpora cavernosa. *J Androl.* 2012;33(6):1224-32.
86. Kovanecz I, Rivera S, Nolzco G, Vernet D, Segura D, Gharib S, et al. Separate or combined treatments with daily sildenafil, molsidomine, or muscle-derived stem cells prevent erectile dysfunction in a rat model of cavernosal nerve damage. *The journal of sexual medicine.* 2012;9(11):2814-26.
87. De Souza DB, de Oliveira LL, da Cruz MC, Abilio EJ, Costa WS, Pereira-Sampaio M. Laparoscopic partial nephrectomy under warm ischemia reduces the glomerular density in a pig model. *J Endourol.* 2012;26(6):706-10.

88. Viggiano D, Nigro M, Sessa F, Vignolini G, Campi R, Serni S, et al. The number of nephrons in different glomerular diseases. *PeerJ*. 2019;7:e7640.
89. Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2005;1(1):44-54.
90. Deen WM, Maddox DA, Robertson CR, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass. *Am J Physiol*. 1974;227(3):556-62.
91. Baig MS, Kolasa-Wolosiuk A, Pilutin A, Safranow K, Baranowska-Bosiacka I, Kabat-Koperska J, et al. Finasteride-Induced Inhibition of 5alpha-Reductase Type 2 Could Lead to Kidney Damage-Animal, Experimental Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 16;16(10).
92. Tian HL, Zhao CX, Wu HY, Xu ZX, Wei LS, Zhao RT, et al. Finasteride reduces microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor in renal tissue of diabetic rats. *Am J Med Sci*. 2015;349(6):516-20.
93. Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, Vasovic L, Hochberg DA, Basillote JB, et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. *J Urol*. 2003;169(1):20-3.
94. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology*. 2001;58(6 Suppl 1):17-24.
95. Koski RR, Zufall WH. Efficacy and Safety of Alpha-Blockers for Kidney Stones in Adults. *Journal of Pharmacy Technology*. 2018;34(2):54-61.
96. Da Silva MHA, DE SOUZA JA. Vulnerability of patients with prostatic hyperplasia treated with dutasteride and finasteride. *Revista Bioética - Conselho Federal de Medicina* 2021;29(2):394-400.

## ANEXO A – Certificado da comissão de ética para execução do trabalho



COMISSÃO DE ÉTICA PARA O CUIDADO E USO  
DE ANIMAIS EXPERIMENTAIS (CEUA)

**ibrag** Instituto  
de Biologia  
Roberto  
Alcantara  
Gomes

**CERTIFICADO**

Certificamos que a proposta intitulada "**Avaliação histomorfométrica do sistema urogenital de ratos Wistar submetidos ao tratamento com dutasterida e/ou tansulosina**", registrada com o nº 057/2018, sob a responsabilidade de **Diogo Benchimol de Souza** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009 e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA PARA O CUIDADO E USO DE ANIMAIS EXPERIMENTAIS (CEUA) do Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes da UERJ, em reunião de 27/11/2018.

Finalidade	( ) Ensino ( X ) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	27/11/2022
Espécie/linhagem/raça	Rato Wistar
Nº de animais	40
Peso/Idade	300 g / 90 dias
Sexo	Macho
Origem	Biotério setorial

Rio de Janeiro, 27 de Novembro de 2018.

Prof. Dr. Alex C. Manhães  
Coordenador  
CEUA/IBRAG/UERJ

Profa. Dra. Patricia C. Lisboa  
Vice-Coordenadora  
CEUA/IBRAG/UERJ

**CERTIFICADO**

<http://www.biologiauerj.com.br/comite-de-etica>  
[ceua.ibrag@yahoo.com.br](mailto:ceua.ibrag@yahoo.com.br)